

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2008-677**
 (22) Přihlášeno: **27.04.2001**
 (30) Právo přednosti: **27.04.2000 US 09/559943**
 12.04.2001 US 09/833914
 (40) Zveřejněno: **12.02.2003**
 (Věstník č. 2/2003)
 (47) Uděleno: **19.08.2010**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **29.09.2010**
 (Věstník č. 39/2010)
 (86) PCT číslo: **PCT/US2001/013798**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/081347**

(11) Číslo dokumentu:

302 072

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL.:

C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/393 (2006.01)
 A61K 31/407 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01)
 A61P 13/00 (2006.01)
 A61P 15/10 (2006.01)
 A61P 25/04 (2006.01)
 A61P 25/06 (2006.01)
 A61P 25/08 (2006.01)
 A61P 25/16 (2006.01)
 A61P 25/18 (2006.01)
 A61P 25/20 (2006.01)
 A61P 25/22 (2006.01)
 A61P 25/24 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 25/34 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 97/05139 A1; WO 96/06093 A1; WO 99/21834 A1; WO 99/32117 A1; WO 99/51602 A1; EP 0 393 424 A2; WO 00/34284 A1; WO 00/44755 A1; WO 00/66586 A1; WO 00/71534 A1; WO 01/44243 A2.

Barlocco D. et al.: "Mono- and disubstituted 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives as analgesics structurally related to epibatidine: synthesis, activity and modeling" J. Med. Chem., 1998, vol. 41, no. 5, str. 674-681 (abstrakt); Decker M. W. et al.: "Therapeutic potential of neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as novel analgesics" Biochem. Pharmacol., 1999, vol. 58, str. 917-923 (abstrakt, fig. 1).

(73) Majitel patentu:

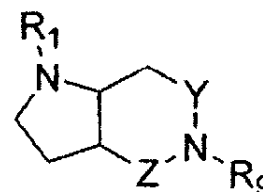
ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL 60064-6050, IL, US

(72) Původce:

Schrimpf Michael R., Grayslake, IL 60030, IL, US
 Tietje Karin R., Mundelein, IL 60060, IL, US
 Toupen Richard B., South Plainfield, NJ 07080, NJ, US
 Ji Jianguo, Libertyville, IL 60048, IL, US
 Basha Anwer, Lake Forest, IL 60045, IL, US
 Bunnelle William H., Mundelein, IL 60060, IL, US
 Daanen Jerome F., Racine, WI 53405, WI, US
 Pace Jennifer M., Grayslake, IL 60030, IL, US
 Sippy Kevin B., Antioch, IL 60002, IL, US

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
 známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal
 Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000



(III)

(54) Název vynálezu:

**Diazabicyklické deriváty, farmaceutické
 kompozice je obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:

Diazabicyklické sloučeniny obecného vzorce III, kde obecné symboly mají specifický význam, farmaceutické přípravky těchto sloučenin a použití uvedených přípravků k regulaci synaptické transmise u savců.

CZ 302072 B6

Diazabicyklické deriváty, farmaceutické kompozice je obsahující a jejich použitíOblast techniky

5

Předložený vynález se týká série *N*-substituovaných diazabicyklických sloučenin, způsobu selektivní regulace uvolnění neurotransmiteru u savců pomocí těchto sloučenin a farmaceutických přípravků je obsahujících.

10

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, které selektivně regulují synaptickou transmissi, poskytují terapeutický prostředek pro ošetření poruch, jež jsou spojeny s dysfunkcí v synaptické transmissi. Tato použitelnost může pocházet od regulace buď presynaptické, nebo postsynaptické chemické transmise. Regulace synaptické chemické transmise je přímý výsledek modulace vzrušivosti synaptické membrány. Presynaptická regulace vzrušivosti membrány vyplývá z přímého účinku aktivní sloučeniny na organely a enzymy přítomné v nervovém zakončení pro syntézu, skladování a uvolňování neurotransmiteru, jakož i procesu aktivního re-uptaku. Postsynaptická regulace vzrušivosti membrány vyplývá z vlivu aktivní sloučeniny na cytoplazmatické organely, které reagují na účinek neurotransmiteru.

Vysvětlení procesů podílejících se na chemické synaptické transmissi pomůže lépe pochopit potenciální aplikace vynálezu. (Např. podrobnosti o chemické synaptické transmissi lze nalézt v Hoffman *et al.*, „Neuro-transmission: The autonomic and somatic motor nervous systems.“ in Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon, and A. Goodman Gilman, eds., Pergamon Press, New York, (1996), pp. 105–139).

Typicky začíná chemická synaptická transmise stimulací, jež depolarizuje transmembránový potenciál synaptického spojení nad prahem, který vyvolá akční potenciál „všechno nebo nic“ v nervovém axonu. Akční potenciál se šíří k nervovému zakončení, kde proud iontů aktivuje proces mobilizace vedoucí k sekreci neurotransmiteru a „transmissi“ do postsynaptických buněk. Tyto buňky, které obdrží signál od centrálního a periferního nervového systému ve formě neurotransmiterů, jsou označovány jako „excitovatelné buňky“. Tyto excitovatelné buňky jsou buňky, např. nervy, buňky hladkého svalstva, srdeční buňky a žlázy. Účinek neurotransmiteru na excitovatelné buňky může způsobit buď excitační, nebo inhibiční postsynaptický potenciál (EPSP, resp. IPSP) v závislosti na charakteru postsynaptického receptoru pro konkrétní neurotransmitter a míře dalších přítomných neurotransmiterů. Zda konkrétní neurotransmitter způsobí excitaci nebo inhibici závisí principiálně na iontových kanálech, které jsou otevřeny v postsynaptické membráně (tzn. v excitovatelné buňce).

EPSP je typicky výsledkem lokální depolarizace membrány v důsledku celkového zvýšení permeability na kationty (zejména Na^+ a K^+), zatímco IPSP jsou výsledkem stabilizace nebo hyperpolarizace vzrušivosti membrány v důsledku přírůstku permeability především na menší ionty (včetně K^+ a Cl^-). Například neurotransmitter acetylcholin excituje v kosterním svalstvu spojení otevřením permeability kanálů pro Na^+ a K^+ . V dalších synapsích, např. srdečních buňkách, může být acetylcholin inhibítoem, především pak výsledkem zvýšení K^+ konduktance.

Biologické účinky sloučenin podle předloženého vynálezu vyplývají z modulace konkrétního podtypu receptoru acetylcholinu. Proto je důležité pochopit rozdíly mezi oběma podtypy receptoru. Dvě odlišné podrodiny receptorů acetylcholinu jsou definovány jako nikotinové receptory acetylcholinu a muskarinové receptory acetylcholinu. (Viz Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, op. cit.).

55

Odpovědi těchto podtypů receptoru jsou zprostředkovány dvěma zcela rozdílnými druhy sekundárních dodávkových (messengerových) systémů. Pokud je aktivován nikotinový receptor acetylcholinu, pak je odpověď ve formě zvýšeného toku specifických extracelulárních iontů (např. Na^+ , K^+ a Ca^{++}) přes neuronovou membránu. Naproti tomu aktivace muskarinového receptoru acetylcholinu vede ke změnám v intracelulárních systémech, které obsahují komplexní molekuly, např. G-proteiny a inositolfosfáty. Biologické důsledky aktivace nikotinového receptoru acetylcholinu jsou tedy odlišné od důsledků způsobených aktivací muskarinového receptoru acetylcholinu. Analogickým způsobem vede inhibice nikotinových receptorů acetylcholinu k dalším biologickým účinkům, které jsou odlišné od účinků způsobených muskarinovými receptory acetylcholinu.

Jak je uvedeno výše, dva principy, jež mohou léčiva, která ovlivňují chemickou synaptickou transmissi, používat, zahrnují presynaptickou membránu a postsynaptickou membránu. Účinky léčiv zaměřených na presynaptické působení mohou být zprostředkovány presynaptickými receptory, jež odpovídají na neurotransmitter, který stejnou sekretující strukturu taky uvolnil (tzn. přes autoreceptor), nebo presynaptickým receptorem, jenž odpovídá na další neurotransmitter (tzn. přes heteroreceptor). Účinky léčiv zaměřených na postsynaptickou membránu mimikují účinek endogenního neurotransmiteru nebo inhibují interakci endogenního neurotransmiteru s postsynaptickým receptorem.

Klasickými příklady léčiv, která modulují vzrušivost postsynaptické membrány, jsou neuromuskulární blokující agens, která interagují s kanálem nikotinového receptoru řízeného acetylcholinem na kosterním svalstvu, např. kompetitivní (stabilizační) agens, např. kurare, nebo depolarizační agens, např. succinylcholin.

V centrálním nervovém systému (CNS) mohou postsynaptické buňky mít mnoho neurotransmiterů dopadajících na ně, což velmi ztěžuje zjištění přesné rovnováhy chemické synaptické transmise potřebné k řízení uvedených buněk. Nicméně navrhováním sloučenin, které selektivně ovlivní pouze jeden pre- nebo postsynaptický receptor, je možné modulovat celkovou rovnováhu všech dalších vstupů. Čím více bude známo o chemické synaptické transmissi při poruchách CNS, tím snadnější bude navrhnout léčiva k ošetření takových poruch.

Se znalostí specifických neurotransmiterů působících v CNS je možno predikovat poruchy, které mohou být ošetřeny určitými CNS aktivními léčivy. Například dopamin je široce uznáván jako důležitý neurotransmitter v centrálním nervovém systému u lidí i zvířat. Mnoho aspektů farmakologie dopaminu bylo popsáno v Roth and Elsworth, „Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons“ Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, F. E. Bloom and D. J. Kupfer, Eds., Raven Press, NY, 1995, 227–243. Pacienti trpící Parkinsonovou chorobou mají primární úbytek neuronů nigrostriální dráhy obsahujících dopamin, což vede k silnému úbytku motorické kontroly. Bylo zjištěno, že terapeutické strategie k odstranění dopaminové deficiencie dopaminovými mimetikami, jakož i podáváním farmakologických agens, jež modifikují uvolňování dopaminu a dalších neurotransmiterů, mají terapeutický přínos (benefit) („Parkinson's Disease“, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, op. cit., pp 1479–1484).

Proto se nové, selektivní agens regulující neurotransmitter stále hledají. Například demence stejně tak jako Alzheimerovu nemoc nebo Parkinsonovu nemoc nebylo možno ve větší míře léčit. Symptomy chronického alkoholismu a abstinence nikotinu zahrnují aspekty centrálního nervového systému stejně jako behaviorální porucha „Attention Deficit Disorder“ (ADD). Specifických látek pro ošetření uvedených a jejich příbuzných poruch je málo nebo vůbec neexistují.

Podrobnější diskuse možné použitelnosti CNS aktivních agens s aktivitou jako cholinergních ligandů selektivních pro neuronové nikotinové receptory (tzn. pro regulaci chemické synaptické transmise) lze nalézt v patentu US 5 472 58, jehož obsah je zde uveden jako odkaz.

Existující acetylcholinové agonisty jsou terapeuticky suboptimální při ošetření stavů uvedených výše. Například mají tyto sloučeniny nepříznivé farmakokinetiky (např. arecolin a nikotin), slabou účinnost a nedostatečnou selektivitu (např. nikotin), slabou penetraci do CNS (např. karbachol) nebo slabou perorální biologickou dostupnost (např. nikotin). Navíc mají další agens nežádoucí účinky jako centrální agonisté, včetně hypothermie, hypolokomoce a tremoru a periferních vedlejších účinků, včetně meiózy, slzení, defekace a tachykardie (Benowitz *et al.*, in *Nicotine Psychopharmacology*, S. Wonnacott, M. A. H. Russell, & I. P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp. 112–157; and M. Davidson, *et al.*, in *Current Research in Alzheimer Therapy*, E. Giacobini and R. Becker, ed.; Taylor & Francis: New York, 1988; pp 333–336).

Použití modulátorů cholinergních kanálů k ošetření Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci popsal M. Williams *et al.*, „Beyond the Tobacco Debate: Dissecting Out the Therapeutic Potential of Nicotine“, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5, pp. 1 035–1 045 (1996). Krátkodobé zlepšení u pacientů, kteří nekouří a trpí depresí, ošetřením nikotinovými náplastmi popsal R. J. Salin-Pascual *et al.*, „Antidepressant Effect of Transdermal Nicotine Patches in Non-Smoking Patients with Major Depression“, *J. Clin. Psychiatry*, v. 57, pp. 387–389 (1996).

WO 94/08922 popisuje pyridylethery, které zlepšují kognitivní funkce. Přihláška vynálezu 08/474 873 a 08/485 537 popisuje konkrétní substituované pyridylethery, jakož i další sloučeniny, které účinkují na nikotinovém receptoru acetylcholinu, a tím stimulují nebo inhibují uvolňování neurotransmiteru. WO 96/31475 popisuje konkrétní deriváty 3-substituovaného pyridinu, které jsou popisovány jako účinné modulátory receptorů acetylcholinu pro různé poruchy. Zatímco některé z těchto odkazů se zmiňují o regulaci bolesti jako potenciálním využití sloučenin nebo analog zde citovaných, vynálezci objevili, že sloučeniny obecného vzorce III uvedené níže mají překvapující a neočekávaný analgetický účinek.

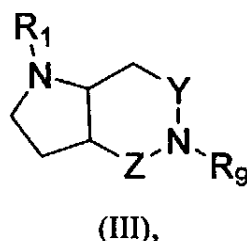
Navíc modulátory cholinergního kanálu mohou být použitelné při ošetření bolesti. Výzkum zaměřený na silnější a účinnější regulátory bolesti nebo analgetika zůstává významným výzkumným záměrem v lékařské komunitě. Podstatné množství nemocí a stavů podporuje vznik bolesti jako součást poruchy nebo stavu. Úleva od těchto bolestí zůstává majoritním aspektem zlepšení nebo ošetření nemoci nebo poruchy. Bolest a její možné zmírnění lze také připsat psychickému a fyzickému stavu pacientů. Jedno léčivo nebo jeden druh léčiva zmírňující bolest nemusí být účinný pro všechny pacienty nebo skupinu pacientů, což vede k potřebě nalézt další sloučeniny nebo farmaceutika, jež jsou účinnými analgetiky. Opiátová a neopiátová léčiva jsou dva hlavní druhy analgetik (Dray, A. and Urban, L., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36: 253–280, 1996). Opiáty, např. morfin, působí na opiátové receptory v mozku, a tím blokují přenos signálů bolesti v mozku a míše (Cherney, N. I., *Drug*, 51: 713–737, 1996). Opiáty, např. morfin, se dají zneužívat. Neopiáty, např. nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) typicky, ale ne výhradně, blokují produkci prostaglandinů, a tím brání senzibilizaci nervových zakončení, která podporují přenos signálu bolesti do mozku (Dray, *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 15: 190–197, 1994; Carty, T. J. and Marfat, A., „COX-2 Inhibitors. Potential for reducing NSAID side-effects in treating inflammatory diseases“, *Emerging Drugs: Prospect for Improved Medicines*. (W. C. Bowman, J. D. Fitzgerald, and J. B. Taylor, eds.), Ashley Publications Ltd., London, Chap. 19., pp. 391–411). Většina prodejných (OTC) NSAID má běžně alespoň jeden vedlejší účinek nebo více, např. ulceraci žaludku nebo bolest. Ví se, že NSAID, např. aspirin, způsobují iritaci a ulceraci žaludku a duodena.

Zjistilo se, že určité sloučeniny s primárními terapeutickými indikacemi, jinými než analgézie, jsou účinné u některých typů regulace bolesti, klasifikují se jako adjuvants analgetik a zahrnují tricyklická antidepresiva (TCA) a některá antikonvulziva, např. gabapentin (Williams *et al.*, *J. Med. Chem.* (1999), 42, 1 481–1 500). Přesný mechanismus účinku těchto léčiv není zcela znám, ale stále více se používají pro ošetření, zejména pak pro bolest vyplývající z poranění nervů v důsledku traumatu, ozáření nebo nemoci.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou nové, použitelné při ošetření bolesti a mohou být také použitelné při ošetření poruch a nemocí uvedených v této přihlášce. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být také použitelné při podání v kombinaci s opiátem, např. morfinem, nesteroidním protizánětlivým agens, např. aspirinem, tricyklickým antidepresivem nebo antikonvulzivem, např. gabapentinem nebo pregabalinem, pro ošetření poruch a nemocí uvedených v této přihlášce vynálezu.

Podstata vynálezu

Předložený vynález popisuje diazabicycký derivát obecného vzorce III

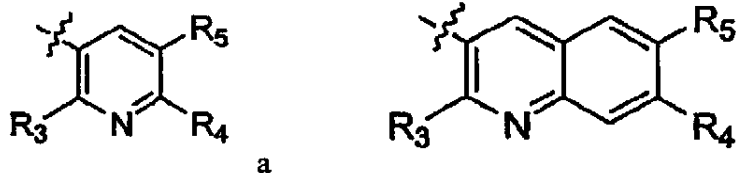


nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, kde

Y je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH_2 a CH_2CH_2 ;

Z je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH_2 a CH_2CH_2 , za předpokladu, že pokud Y je CH_2CH_2 , pak Z je kovalentní vazba, a dále za předpokladu, že pokud Z je CH_2CH_2 , pak Y je kovalentní vazba;

substituent R_1 je vybrán ze skupiny sestávající se z



substituent R_3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C_1 – C_{10} alkylové skupiny a halogenu;

substituent R_4 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku,

C_1 – C_{10} alkoxyskupiny, C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminoskupiny, halogenu a nitroskupiny;

R_5 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C_2 – C_{10} alkenylové skupiny, C_1 – C_{10} alkoxy-
skupiny, C_1 – C_{10} alkoxy C_1 – C_{10} alkoxyskupiny, C_1 – C_{10} alkoxy C_1 – C_{10} alkylové, C_1 – C_{10} alkoxykarbo-
nylové, C_1 – C_{10} alkoxykarbonyl C_1 – C_{10} alkylové, C_1 – C_{10} alkylové skupiny, C_1 – C_{10} alkylkarbonylové
skupiny, C_1 – C_{10} alkylkarbonyloxyskupiny, C_1 – C_{10} alkylthioskupiny, C_2 – C_{10} alkynylové skupiny,
aminoskupiny, amino C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminokarbonylové skupiny, aminokarbonyl C_1 –
 C_{10} alkylové skupiny, aminosulfonylové skupiny, karboxyskupiny, karboxy C_1 – C_{10} alkylové skupi-
ny, kyanoskupiny, kyano C_1 – C_{10} alkylové skupiny, formylu, formyl C_1 – C_{10} alkylové skupiny, halo-
gen C_1 – C_{10} alkoxyskupiny, halogen C_1 – C_{10} alkylové skupiny, halogenu, hydroxyskupiny, hydroxy-
 C_1 – C_{10} alkylové skupiny, merkaptoskupiny, merkapt C_1 – C_{10} alkylové skupiny, nitroskupiny, 5–

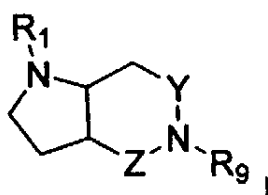
tetrazolyly, $-\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{NR}_6)\text{NR}_7\text{R}_5$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}_6)\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{NOR}_6)\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{R}_6$,
 $-\text{C}(\text{NNR}_6\text{R}_7)\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_6$ a $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$;

5 substituenty R_6 , R_7 a R_8 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a C_1 –
 C_{10} alkylové skupiny; a

10 substituent R_9 je vybrán ze skupiny sestávající z atomu vodíku, C_1 – C_{10} alkoxykarbonylové skupi-
 ny, C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminoskupiny, amino C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminokarbonyl C_1 –
 C_{10} alkylové skupiny, benzyloxykarbonylu, kyano C_1 – C_{10} alkylové skupiny, dihydro-3-pyridyl-
 karbonylové skupiny, hydroxyskupiny, hydroxy C_1 – C_{10} alkylové skupiny a fenoxycarbonylu.

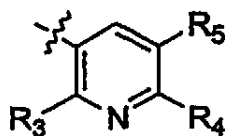
Detailní popis vynálezu

15 V rámci výhodného provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III,



ve kterých Y je kovalentní vazba a Z je kovalentní vazba.

20 V dalším provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých Y
 je kovalentní vazba, Z je kovalentní vazba, substituent R_1 je



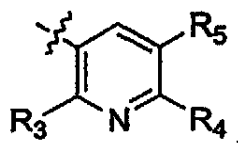
25 a substituenty R_3 , R_4 a R_5 jsou definovány výše u obecného vzorce III. S výhodou se jedná o
 sloučeninu (1*R*,5*R*)-2-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan.

V dalším provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých Y
 je CH_2 a Z je kovalentní vazba.

30 V ještě dalším provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III, ve
 kterých Y je kovalentní vazba a Z je CH_2 .

35 V dalším provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých Y
 je kovalentní vazba; Z je CH_2 ; a

substituent R_1 je



40 přičemž substituenty R_3 , R_4 a R_5 jsou definovány výše u obecného vzorce III.

Reprezentativní sloučeniny obecného vzorce III zahrnují, ale není to nikterak limitováno:

- (*cis*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol;
 5 (*cis*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)-5-methyloktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol;
 (3*aR*,6*aR*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol;
 (3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol;
 (3*aS*,6*aS*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol;
 (3*aS*,6*aS*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol;
 10 5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitril;
 (3*aS*,6*aS*)-1-(5-hydroxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol; a
 5-((3*aS*,6*aS*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1-(2*H*)-yl)nikotinonitril.

- 15 V dalším provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých Y je CH₂CH₂ a Z je kovalentní vazba.

V ještě dalším provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých Y je CH₂ a Z je CH₂.

- 20 V dalším provedení poskytuje předložený vynález sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých Y je kovalentní vazba a Z je CH₂CH₂.

- 25 Další provedení vynálezu se týká farmaceutická kompozice, která zahrnuje terapeutické množství diazabicyklické sloučeniny definované výše v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

- Podle výhodného provedení vynálezu farmaceutická kompozice obsahuje sloučeninu (3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol.

- 30 Další provedení vynálezu se týká použití diazabicyklického derivátu vzorce III definovaného výše, na výrobu léčiva pro selektivní regulaci uvolňování neurotransmiteru u savce, potřebujícího ošetření poruchy vybrané ze skupiny tvořené z Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, dysfunkce paměti, Touretteova syndromu, poruchy spánku, poruchy pozornosti způsobené hyperaktivitou, amyotrofní laterální sklerózy, pocity úzkosti, deprese, manie, schizofrenie, poruchy příjmu potravy, demence indukované AIDS, epilepsie, inkontinence moči, Crohnovy nemoci,
 35 migrén, bolestí, předmenstruačního syndromu, erektilní dysfunkce, stavu zanechání kouření a syndromu zánětlivého střeva.

- Podle výhodného provedení vynálezu uvedená porucha je zejména vybrána z Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, poruchy pozornosti způsobené hyperaktivitou, deprese, syndromu odstranění nikotinu, Touretteova syndromu a schizofrenie. Podle jiného výhodného provedení
 40 vynálezu uvedenou poruchou je bolest.

- 45 Další výhodné provedení vynálezu se týká použití diazabicyklického derivátu vzorce III definovaného výše, na výrobu léčiva pro selektivní regulaci uvolňování neurotransmiteru u savce, kde tato sloučenina se použije v kombinaci s nesteroidním proti zánětlivým agens a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

- 50 Další výhodné provedení vynálezu se týká použití diazabicyklického derivátu vzorce III definovaného výše, na výrobu léčiva pro selektivní regulaci uvolňování neurotransmiteru u savce, kde tato sloučenina se použije v kombinaci s opiátem a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

Další výhodné provedení vynálezu se týká použití diazabicyklického derivátu vzorce III definovaného výše, na výrobu léčiva pro selektivní regulaci uvolňování neurotransmiteru u savce, kde tato sloučenina se použije v kombinaci s tricyklickým antidepresivem a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

Další výhodné provedení vynálezu se týká použití diazabicyklického derivátu vzorce III definovaného výše, na výrobu léčiva pro selektivní regulaci uvolňování neurotransmiteru u savce, kde tato sloučenina se použije v kombinaci s antikonvulzivem, např. gabapentinem a pregabalínem, a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

Pro výše uvedené použití je obzvláště výhodné když sloučeninou je (3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)-oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol.

Definice termínů

Vysvětlení některých v příkladech používaných zkratk: „Bn“ znamená benzyl; „Cbz“ znamená benzyloxykarbonyl; „Bz“ znamená benzoyl; „Ph“ znamená fenyl a „tBu“ znamená *tert*-butyl.

V popisné části a přiložených nárocích mají termíny následující význam.

Termín „alkenylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec mající od 2 do 10 atomů uhlíku, výhodně 2 až 6 atomy uhlíku, výhodně v lineárním řetězci, a obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu typu uhlík-uhlík vytvořenou odstraněním dvou atomů vodíku. Reprezentativní příklady alkenylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-methyl-1-heptenyl a 3-decenyl.

Termín „alkoxy skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na níže definovanou alkylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou oxyskupinu. Reprezentativní příklady alkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, 2-propoxy skupinu, butoxy skupinu, *tert*-butoxy skupinu, pentyloxy skupinu a hexyloxy skupinu.

Termín „alkoxyalkoxy skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes další výše definovanou alkoxy skupinu. Reprezentativní příklady alkoxyalkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, *tert*-butoxymethoxy skupinu, 2-ethoxyethoxy skupinu, 2-methoxyethoxy skupinu a methoxymethoxy skupinu.

Termín „alkoxyalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady alkoxyalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, *tert*-butoxymethylovou skupinu, 2-ethoxyethylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu a methoxymethylovou skupinu.

Termín „alkoxykarbonylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou karbonylovou skupinu. Reprezentativní příklady alkoxykarbonylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu a *tert*-butoxykarbonylovou skupinu.

Termín „alkoxykarbonylalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou alkoxykarbonylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady alkoxykarbonylalkylové skupiny

zahrnují, ale není to nikterak limitováno, 3-methoxykarbonylpropylovou skupinu, 4-ethoxykarbonylbutylovou skupinu a 2-*terc*-butoxykarbonylethylovou skupinu.

Termín „alkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec mající od 1 do 10 atomů uhlíku, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku, a výhodně v lineárním řetězci. Reprezentativní příklady alkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methyl, ethyl, *n*-propyl, *izo*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *izo*-butyl, *terc*-butyl, *n*-pentyl, izopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-oktyl, *n*-nonyl a *n*-decylové skupiny.

Termín „alkylkarbonylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou karbonylovou skupinu. Reprezentativní příklady alkylkarbonylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetyl, 1-oxopropyl, 2,2-dimethyl-1-oxopropyl, 1-oxobutyl a 1-oxopentyl.

Termín „alkylkarbonyloxyskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou alkylkarbonylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou oxyskupinu. Reprezentativní příklady alkylkarbonyloxyskupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetyloxyskupinu, ethylkarbonyloxyskupinu a *terc*-butylkarbonyloxy-

skupinu. Termín „alkylthioskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou thioskupinu. Reprezentativní příklady alkylthioskupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methylsulfanyl, ethylsulfanyl, *terc*-butylsulfanyl a hexylsulfanyl.

Termín „alkynylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec mající od 2 do 10 atomů uhlíku, výhodně 2 až 6 atomů uhlík, výhodně v lineárním řetězci, a obsahující alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík. Reprezentativní příklady alkynylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl a 1-butynyl.

Termín „aminoskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ skupinu, kde substituenty R_{20} a R_{21} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, výše definované alkylové skupiny a alkylkarbonylové skupiny. Reprezentativní příklady aminoskupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetylaminoskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, ethylaminoskupinu a methylkarbonylaminoskupinu.

Termín „aminoalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou aminoskupinu připojenou k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady aminoalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, aminomethyl, (methylamino)methyl, 2-aminoethyl a (dimethylamino)methyl.

Termín „aminokarbonyl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou aminoskupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovaný karbonyl. Reprezentativní příklady aminokarbonylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, aminokarbonyl, dimethylaminokarbonyl, methylaminokarbonyl a ethylaminokarbonyl.

Termín „aminokarbonylalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovaný aminokarbonyl připojený k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady aminokarbonylalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, 2-amino-2-oxoethyl, 2-(methylamino)-2-oxoethyl, 4-amino-4-oxobutyl a 4-(dimethylamino)-4-oxobutyl.

Termín „aminosulfonylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou aminoskupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovaný sulfonyl. Reprezentativní příklady aminosulfonylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl a ethylaminosulfonyl.

Termín „arylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na monocyklický–kruhový systém nebo kondenzovaný bicyklický–kruhový systém, ve kterém jeden nebo více kondenzovaných kruhů jsou aromatické. Reprezentativní příklady arylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, azulenyl, indanyl, indenyl, naftyl, fenyl a tetrahydronaftyl.

Arylové skupiny podle předloženého vynálezu mohou být substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkenylovou skupinu, alkoxykupinu, alkoxyalkoxykupinu, alkoxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, alkylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, alkylkarbonyloxykupinu, alkylthioskupinu, alkynylovou skupinu, aminoskupinu, aminosulfonylovou skupinu, karboxyskupinu, karboxyalkylovou skupinu, kyanoskupinu, kyanoalkylovou skupinu, formylovou skupinu, formylalkylovou skupinu, halogen, halogenalkylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, merkaptoskupinu a nitroskupinu.

Termín „karbonyl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu $-C(O)-$.

Termín „karboxyskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu $-CO_2H$.

Termín „karboxyalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou karboxyskupinu připojenou k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady karboxyalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, karboxymethyl, 2–karboxyethyl a 3–karboxypropyl.

Termín „kyanoskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu $-CN$.

Termín „kyanoalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou kyanoskupinu připojenou k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady kyanoalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, kyanomethyl, 2–kyanoethyl a 3–kyanopropyl.

Termín „formyl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu $-C(O)H$.

Termín „formylalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovaný formyl připojený k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady formylalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, formylmethyl a 2–formylethyl.

Termín „halo“ nebo „halogen“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na $-Cl$, $-Br$, $-I$ nebo $-F$.

Termín „halogenalkoxyskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na alespoň jeden výše definovaný halogen připojený k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkoxykupinu. Reprezentativní příklady halogenalkoxyskupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, chlormethoxyskupinu, 2–fluorethoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu a pentafluorethoxyskupinu.

Termín „halogenalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na alespoň jeden výše definovaný halogen připojený k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady halogenalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikte-

rak limitováno, chlormethyl, 2-fluorethyl, trifluormethyl, pentafluorethyl a 2-chlor-3-fluor-pentyl.

Termín „heterocykl“ nebo „heterocyklický“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na monocyklický, bicyklický nebo tricyklický kruhový systém. Monocyklické kruhové systémy jsou exemplifikovány jakýmkoliv 3 nebo 4 členným kruhem obsahujícím heteroatom nezávisle vybraný z kyslíku, dusíku a síry; nebo 5-ti, 6-ti nebo 7 členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy, přičemž heteroatomy jsou nezávisle vybrány z dusíku, kyslíku a síry. 5-ti členný kruh má 0–2 dvojně vazby a 6-ti a 7 členný kruh má 0 až 3 dvojně vazby. Reprezentativní příklady monocyklických kruhových systémů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, azetidiny, azepiny, aziridiny, diazepiny, 1,3-dioxolany, dioxany, dithiany, fury, imidazoly, imidazolidiny, izothiazoly, izothiazolidiny, izoxazoly, izoxazolidiny, morfoliny, oxadiazoly, oxadiazolidiny, oxazoly, oxazolidiny, piperaziny, piperidiny, pyran, pyrazin, pyrazol, pyrazolidin, pyrid, pyrimidin, pyridazin, pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, tetrazin, tetrazol, thiadiazol, thiadiazolidin, thiazol, thiazolidin, thienyl, thiomorfolin, 1,1-dioxidothiomorfolin (thiomorfolinsulfon), thiopyran, triazin, triazol a trithian. Bicyklické kruhové systémy jsou exemplifikovány jakýmkoliv výše uvedenými monocyklickými kruhovými systémy kondenzovanými ke zde definované arylové skupině, ke zde definované cykloalkylové skupině nebo dalšímu monocyklickému kruhovému systému. Reprezentativní příklady bicyklických kruhových systémů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, benzimidazol, benzothiazol, benzothiien, benzoxazol, benzofuryl, benzopyran, benzothiopyran, benzodioxin, 1,3-benzodioxol, cinnolin, indazol, indol, indolin, indolizin, naftiridin, izobenzofuryl, izobenzothiien, izoindol, izoindolin, izochinol, ftalazin, pyranopyrid, chinol, chinolizin, chinoxalin, chinazolin, tetrahydroizochinol, tetrahydrochinol a thiopyranopyrid. Tricyklické kruhové systémy jsou exemplifikovány jakýmkoliv výše uvedeným monocyklickými kruhovými systémy kondenzovanými ke zde definované arylové skupině, ke zde definované cykloalkylové skupině nebo monocyklickému kruhovému systému. Reprezentativní příklady tricyklického kruhového systému zahrnují, ale není to nikterak limitováno, akridin, karbazol, karbolin, dibenzofuryl, dibenzothiofen, naftofuran, naftothiofen, oxanthren, fenazin, fenoxathiin, fenoxazin, fenothiazin, thianthren, thioxanthren a xanthren.

Heterocykly podle předloženého vynálezu mohou být substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkenylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkoxyalkoxy skupinu, alkoxyalkylovou, alkoxykarbonylovou, alkoxykarbonylalkylovou, alkylovou a alkylkarbonylovou skupinu, alkylkarbonyloxy skupinu, alkylthio skupinu, alkynylovou, aminoskupinu, aminosulfon, karboxy skupinu, karboxyalkylovou, kyanoskupinu, kyanoalkylovou, formyl, fonnylalkylovou, halogen, halogenalkylovou, hydroxy skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, merkaptoskupinu a nitroskupinu.

Termín „hydroxy skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu –OH.

Termín „hydroxyalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou hydroxy skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady hydroxyalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl a 2-ethyl-4-hydroxyheptyl.

Termín „nižší alkenylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje podskupinu zde definované alkenylové skupiny a vztahuje se na lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec mající od 2 do 4 atomů uhlíku a obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu typu uhlík–uhlík. Reprezentativní příklady nižší alkenylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, ethenyl, vinyl, allyl, 1-propenyl a 3-butenyl.

Termín „nižší alkoxykupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje podskupinu zde definované alkoxykupiny a vztahuje se na níže definovanou nižší alkylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou oxyskupinu. Reprezentativní příklady nižší alkoxykupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxykupinu, ethoxykupinu, propoxykupinu, 2-propoxykupinu, butoxykupinu a *tert*-butoxykupinu.

Termín „nižší alkoxyalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje podskupinu zde definované alkoxyalkylové skupiny a vztahuje se na výše definovanou nižší alkoxykupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou nižší alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady nižší alkoxyalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, 2-propoxyethyl, butoxymethyl a *tert*-butoxymethyl.

Termín „nižší alkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje podskupinu zde definované alkylové skupiny a vztahuje se na lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec mající od 1 do 4 atomů uhlíku. Příklady nižší alkylové skupiny zahrnují methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl a *tert*-butyl.

Termín „nižší alkynylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje podskupinu zde definované alkynylové skupiny a vztahuje se na lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec mající od 2 do 4 atomů uhlíku a obsahující alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík. Reprezentativní příklady nižší alkynylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl a 3-butynyl.

Termín „merkaptoskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu -SH.

Termín „merkptoalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na výše definovanou merkaptoskupinu připojenou k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkylovou skupinu. Reprezentativní příklady merkptoalkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, sulfanylmethyl, 2-sulfanylethyl a 3-sulfanylpropyl.

Termín „dusík chránicí skupina“ nebo „*N*-chránicí skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na ty skupiny, které mají chránit aminoskupinu proti nežádoucím reakcím během syntézy. Dusík chránicí skupiny zahrnují karbamáty, amidy, *N*-benzylderiváty, imin-deriváty. Výhodné dusík chránicí skupiny zahrnují acetyl, benzoyl, benzyl, benzyloxykarbonyl (Cbz), formyl, fenylsulfonyl, pivaloyl, *tert*-butoxykarbonyl (Boc), trifluoracetyl a trifenylmethyl (trityl). Běžně používané *N*-chránicí skupiny jsou popsány v T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999).

Termín „nitroskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu -NO₂.

Termín „oxoskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na část =O.

Termín „oxyskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na část -O-.

Termín „sulfonylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu -SO₂-.

Termín „thioskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na část -S-.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, ve kterých jsou přítomna asymetrická nebo chirální centra, mohou existovat jako stereoizomery. Tyto stereoizomery jsou označeny symboly „*R*“ nebo „*S*“ v závislosti na konfiguraci substituentů na chirálním atomu uhlíku. Termíny „*R*“ a „*S*“ používané v předloženém vynálezu jsou konfigurace definované v IUPAC 1974 Recommenda-

tions for Section E, Fundamental Stereochemistry, *Pure Appl. Chem.*, (1976), 45: 13–30). Konkrétně může být stereochemie na dvou koncových atomech uhlíku, v obecném vzorci III, nezávisle buď (*R*), nebo (*S*), a tím může být konfigurace *cis* nebo *trans*, pokud není uvedeno jinak.

5

Předložený vynález zahrnuje různé stereoizomery a jejich směsi. Stereoizomery zahrnují enantiomery a diastereoizomery a směsi enantiomerů nebo diastereoizomerů. Jednotlivé stereoizomery sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být připraveny synteticky z komerčně dostupných výchozích látek, které obsahují asymetrická nebo chirální centra, nebo přípravou racemických směsí, poté rozlišením pomocí známých technik. Tyto způsoby rozlišení a rozdělení zahrnují: (1) připojení směsi enantiomerů na chirální pomocnou látku, separaci výsledné směsi diastereoizomerů rekrystalizací nebo chromatografií a uvolnění opticky čistého produktu z pomocné látky nebo (2) přímou separaci směsi optických enantiomerů na chirálních chromatografických sloupcích.

15

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být používány ve formě farmaceuticky přijatelných solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Termín „farmaceuticky přijatelná sůl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na sůl, která je v rozsahu lékařského posouzení vhodná pro použití při kontaktu s lidskými nebo zvířecími tkáněmi a nepůsobuje podráždění, alergické odpovědi, a která není toxická. Důležitý je také rozumný poměr benefit/riziko.

20

Farmaceuticky přijatelné soli jsou v tomto oboru dobře známy. Například S. M. Berge *et al.* popisuje farmaceuticky přijatelné soli v (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1 *et seq.*). Soli mohou být připraveny *in situ* během konečné izolace a purifikace sloučeniny podle předloženého vynálezu nebo odděleně reakcí volné báze s vhodnou organickou kyselinou. Názorné adiční soli s kyselinou zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, butyrát, kafran, kafransulfonát, diglukonát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát (izothionát), laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, palmitoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, fosfát, glutamát, bikarbonát, *p*-toluensulfonát a undekanoát. Také bazické skupiny obsahující dusík mohou být kvartérizovány takovými činidly jako např. nižší alkylhalogenidy, např. methyl, ethyl, propyl a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty, např. dimethyl, diethyl, dibutyl a diamylsulfáty; halogenidy s dlouhým řetězcem, např. decyl, lauryl, myristyl a stearylchloridy, bromidy a jodidy; arylalkylhalogenidy, např. benzyl a fenethylbromidy a jiné. Tímto způsobem jsou také získány produkty dispergovatelné nebo rozpustné ve vodě nebo v oleji. Příklady kyseliny, které mohou být používány k přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou, zahrnují např. anorganické kyseliny, např. kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, a organické kyseliny, např. kyselinu octovou, fumarovou, maleinovou, 4-methylbensensulfonovou, jantarovou a citronovou.

30

35

40

Adiční soli s bázi mohou být připraveny *in situ* během konečné izolace a purifikace sloučenin podle předloženého vynálezu reakcí části obsahující karboxylovou kyselinu s vhodnou bází, např. hydroxid, uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán, farmaceuticky přijatelného kationu kovu nebo s amoniakem nebo organickým primárním, sekundárním nebo terciárním aminem. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, ale není to nikterak limitováno, kationty na bázi alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, atp., např. lithné, sodné, draselné, vápenaté, hořečnaté a hlinité soli, atp., a netoxické kvartérní amoniové soli a kationty aminu, včetně amonia, tetramethylamonía, tetraethylamonía, methylaminu, dimethylaminu, trimethylaminu, triethylaminu, diethylaminu a ethylaminu. Další názorné organické aminy použitelné při tvorbě adičních solí s bázi zahrnují ethylen-diamin, ethanolamin, diethanolamin, piperidin, piperazin, atd.

50

In vitro data

Stanovení vazebné síly na nikotinový receptor acetylcholinu

Sloučeniny podle předloženého vynálezu byly podrobeny *in vitro* testům s nikotinovým receptorem acetylcholinu podle způsobu popsaného níže a bylo potvrzeno, že se tyto sloučeniny účinně vážou na receptor. *In vitro* protokoly pro stanovení vazebné síly ligandů k nikotinovému kanálu receptoru acetylcholinu byly provedeny následujícím způsobem.

Vazba [³H]-cytisinu [³H]-CYT) na neuronové nikotinové receptory acetylcholinu byla provedena pomocí surových preparátů synaptické membrány z celých potkaních mozků (Pabreza *et al.*, *Molecular Pharmacol.*, 1990, 39:3). Před použitím byly promyté membrány skladovány při teplotě -80 °C. Zmrazené alikvótní podíly byly pomalu rozmrazovány a resuspendovány ve 20 objemech pufru (obsahujícím: 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM MgCl₂, 2mM CaCl₂ a 50mM Tris-Cl, pH 7,4 @4 °C). Po 15 minutové centrifugaci při 20 000 x g byly pelety resuspendovány v 30 objemech pufru.

Testované sloučeniny byly rozpuštěny ve vodě k připravení 10mM zásobních roztoků. Každý roztok pak byl zředěn (1:100) pufrem (podle způsobu uvedeného výše) a dále sedmkrát sériově logaritmicky zředěn na testovací roztoky od 10⁻³ do 10⁻¹¹ M.

Homogenát (obsahující 125 až 150 µg proteinu) byl přidán do třech zkumavek zahrnujících rozsah koncentrací testované sloučeniny popsané výše a [³H]-CYT (1,25nM) ve finálním objemu 500 µl. Vzorky byly inkubovány po dobu 60 minut při teplotě 4 °C, pak ihned filtrovány přes filtry Whatman GF/B předem smočené 0,5% polyethyleniminem s 3 x 4 ml ledově studeného pufru. Filtry byly měřeny v 4 ml Ecolume® (ICN). Nespecifická vazba byla stanovena v přítomnosti 10µM (-)-nikotinu a hodnoty byly vyjádřeny jako celková vazba v procentech. Hodnoty IC₅₀ byly stanoveny programem RS-1 (BBN) nelineární metodou nejmenších čtverců a byly konvertovány na hodnoty K_j korekcí podle Chenga a Prusoffa ($K_j = IC_{50} / (1 + [ligand] / K_d \text{ ligandu})$).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Vazebná data

Číslo příkladu	Průměrná hodnota K _i (nM)
1	0,12
2	26
3	0,20
4	36
5	1,7
6	0,75

7	0,08
8	0,04
9	0,04
10	0,03
11	0,04
12	0,05
13	1,5
14	1,1
15	6,3
16	23
17	31
18	154
19	576
20	122
22	11
23	4,1
24	0,16
25	1,4
26	0,62
27	0,10
28	0,34
29	0,35
30	2,9
31	14
32	5,3
33	0,02
35	0,13
36	0,17
37	1,2
38	0,16
39	0,54
40	6,2

41	1,9
42	0,03
43	0,30
44	0,23
45	0,88
46	0,73
47	0,80
48	0,10
49	0,02
50	0,51
51	0,12
52	1,3
53	3,1
54	1,3
55	0,72
56	0,62
57	1,2
58	0,53
59	0,35
60	0,11
61	2,5
62	0,10
63	0,56
64	1,1
65	3,1
66	0,26
67	1,0
68	0,61
69	3,2
70	0,86
71	1,5
72	0,60

73	24
74	3,2
75	6,9
76	0,28
77	19
78	25
79	0,12
80	0,17
81	11
82	363
83	97
84	2,4
85	0,27
86	0,75
87	0,20
88	0,56
89	0,24
90	0,04
91	1,1
92	0,12
93	0,30
94	0,12
95	0,12
96	1,9

In vivo data

5

Stanovení účinnosti ligandů nikotinového receptoru acetylcholinu jako analgetik při testu „Mouse Hot Plate“

10

Ke stanovení účinnosti ligandů nikotinového receptoru acetylcholinu jako analgetik při testu „Mouse Hot Plate“ byl používán *in vivo* protokol.

15

Pro každou dávkovací skupinu byly používány oddělené skupiny myší ($n=8$ /skupina). Všechna léčiva byla podávána intraperitoneálním způsobem. Testovaná léčiva byla rozpuštěna ve vodě, čímž se připravil 6,2mM zásobní roztok. Zvířata byla dávkována tímto roztokem (10 ml/kg tělesné váhy) dávkou 62 mikromol/kg dávky. Nižší dávky byly podávány podobným způsobem, po sériovém zředění zásobního roztoku polologaritmickými přírůstky. Zvířatům byla podána dávka

30 minut před testem. Horká plotna byla vybavena automatizovaným monitorem analgesie (Model # AHP16AN, Omnitech Electronics, Inc. of Columbus, Ohio). Teplota horké plotny byla udržována při 55 °C a čas ukončení byl 180 sekund. Jako dependentní měření byla zaznamenávána latence do doby desátého skoku. Jako účinek byl považován přírůstek v latenci desátého skoku v porovnání s kontrolou.

Tabulka 2 ukazuje minimální účinnou dávku (MED), mezi testovanými dávkami, při které byl pozorován výše definovaný významný účinek sloučenin podle předloženého vynálezu. Data ukazují, že vybrané sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují významný antinociceptivní účinek při dávkách v rozmezí od 1,9 do 62 $\mu\text{mol/kg}$.

Tabulka 2

Data z testu „Mouse Hot Plate“

Číslo příkladu	(MED) $\mu\text{mol/kg}$
1	19
3	6,2
7	19
8	6,2
9	19
10	6,2
11	6,2
12	62
13	6,2
14	1,9
15	19
22	19
23	62
24	6,2
26	19
27	1,9
28	6,2
29	19
33	1,9

Stanovení účinnosti ligandů nikotinového receptoru acetylcholinu jako analgetik při „Formalinovém testu“

Ke stanovení účinnosti ligandů nikotinového receptoru acetylcholinu jako analgetik byl používán další *in vivo* protokol.

- 5 Ve všech experimentech byli používáni samčí potkani Sprague–Dawley (Charles River, Portage, MI) vážící 200 až 400 gramů. Po 20 minutové aklimatizaci bylo subkutánně injektováno 50 μ l 5% roztoku formalinu do dorzální strany jedné ze zadních tlapek a potkani pak byli vráceni do čistých klecí zavěšených nad prosklenými panely. Potkani byli sledováni buď průběžně po dobu 60 minut, nebo po dobu odpovídající fázi 1 a fázi 2 formalinového testu. Fáze 1 formalinového testu byla definována jako doba ihned po injekci formalinu do 10 minut po jeho injekci (tzn. 0 až 10 minut a po podání formalinu). Fáze 2 byla definována jako 20 minut od 30 do 50 minuty po injekci formalinu. Vynálezci zaznamenali nocifensivní chování v injektované tlapce čtyř zvířat během pozorování každého zvířete (prvních 15 sekund pozorování během každé 1 minuty). Zaznamenané nocifensivní chování zahrnovalo couvání, lízání nebo kousání do injektované tlapky. Při studiích vztahu dávky a odezvy byla testovaná sloučenina (nebo fyziologický roztok) 15 podávána intraperitoneálně 5 minut před injekcí formalinu.

- Tabulka 3 ukazuje minimální účinnou dávku (MED), při které byl pozorován statisticky významný účinek sloučenin podle předloženého vynálezu. Data ukazují, že vybrané sloučeniny podle 20 předloženého vynálezu vykazují významný antinociceptivní účinek při dávkách v rozmezí od 0,19 do $> 19 \mu\text{mol/kg}$.

Tabulka 3

25

Data z formalinového testu

Číslo příkladu	(MED) $\mu\text{mol/kg}$
1	0,62
7	6,2
10	1,9
13	0,62
14	0,62
15	$>6,2$
22	1,9
23	0,62
24	6,2
28	1,9
29	6,2
33	0,62
35	1,9
36	6,2

37	6,2
38	>6,2
40	1,9
41	>1,9
43	6,2
44	6,2
45	0,62
46	0,62
47	1,9
48	0,19
50	6,2
51	0,62
52	19
53	>19
54	1,9
55	>19
56	1,9
57	6,2
58	1,9
60	0,62
62	0,19
63	>19
64	>19

65	>19
67	19
68	>19
69	>19
70	>19
71	>19
72	>19
74	1,9

76	1,9
85	>19
86	>19
87	6,2

Data z tabulek 1, 2 a 3 ukazují, že se sloučeniny podle předloženého vynálezu vážou na nikotinový receptor acetylcholinu a jsou použitelné pro ošetření bolesti. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být také použitelné pro zlepšení nebo prevenci dalších poruch ovlivněných nikotinovými receptory acetylcholinu, např. Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, dysfunkce paměti, Touretteova syndromu, poruchy spánku, lehké mozkové dysfunkce s hyperaktivitou, neurodegenerace, zánětu, neuroochrany, amyotrofni atřální sklerózy, úzkostného stavu, deprese, manie, schizofrenie, anorexie a další poruch zařivacího traktu, demence indukované AIDS, epilepsie, inkontinence moči, Crohnovy nemoci, migrén, předmenstruačního syndromu, erektilní dysfunkce, zneužití látek, zastavení kouření a syndromu zánětlivého střeva.

Formy dávky pro místní aplikaci sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují prášky, spreje, inhalační prostředky a krémy. Aktivní sloučenina je smíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným ochranným prostředkem, pufry nebo propenanty podle potřeby. Oftalmické formulace, oční masti, zásypy a roztoky spadají také do rozsahu předloženého vynálezu.

Hladiny skutečných dávek aktivních složek ve farmaceutických přípravcích podle předloženého vynálezu mohou být různé v závislosti na získání množství aktivních sloučenin(y), které je účinné k dosažení požadované terapeutické odpovědi u jednotlivého pacienta, přípravků a způsobu aplikace. Vybraná hladina dávky bude záviset na aktivitě jednotlivé sloučeniny, způsobu aplikace, síle stavu, který je ošetřován, a stavu předcházejícímu lékařskou anamnézou pacienta, který je ošetřován. Nicméně pro dosažení požadovaného terapeutického účinku je ze zkušeností známo, že se začíná s nižšími dávkami, než je třeba, a postupně se dávky zvyšují, dokud není dosaženo požadovaného účinku.

Pokud jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu používány pro ošetření výše uvedených onemocnění nebo pro ošetření jiných onemocnění, může být použito terapeuticky účinné množství jedné ze sloučenin předloženého vynálezu, která je v čisté formě, pokud v takové formě existuje, nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, esteru nebo proléčiva. Nebo může být sloučenina aplikována jako farmaceutický přípravek obsahující požadovanou sloučeninu v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty. Termínem „terapeuticky účinné množství“ sloučeniny podle vynálezu je míněno dostačující množství sloučeniny vynálezu k ošetření onemocnění v rozumném poměru benefit/riziko použitelné k jakémukoliv lékařskému ošetření. Nicméně je jasné, že celková denní dávka sloučenin a přípravků podle předloženého vynálezu záleží na posouzení ošetřujícím lékařem. Specifická, terapeuticky účinná hladina dávky pro jakéhokoli jednotlivého pacienta bude záležet na různých faktorech zahrnujících onemocnění, které je ošetřováno, a sílu tohoto onemocnění; aktivitě používané specifické sloučeniny; používání specifického přípravku; věku, tělesné váze, celkovém zdraví, pohlaví a životosprávě pacienta; době aplikace, způsobu aplikace a míře exkrece používané specifické sloučeniny; době trvání ošetření; lécích používaných v kombinaci nebo ve shodě s používanou specifickou sloučeninou; a podobných faktorech dobře známých v lékařské praxi. Nicméně pro dosažení požadovaného terapeutického účinku je ze zkušeností známo, že se začíná s nižšími dávkami sloučeniny, než je třeba, a postupně se dávky zvyšují, dokud není dosaženo požadovaného účinku.

Celková denní dávka sloučenin podle předloženého vynálezu aplikovaná lidem nebo nižším savcům může být v rozsahu od asi 0,001 do 1000 mg/kg/denně. Pro perorální aplikaci jsou výhod-

nější dávky v rozpětí od asi 0,001 do asi 5 mg/kg/denně. Pokud je potřeba, může být účinná denní dávka k aplikaci rozdělena do několika dávek; tudíž přípravky s jednorázovou dávkou mohou obsahovat taková množství nebo jejich alikvótní podíly k vytvoření denní dávky.

- 5 Předložený vynález poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeniny podle předloženého vynálezu připravené společně s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči. Farmaceutické přípravky mohou být speciálně připraveny pro perorální aplikace v pevné nebo tekuté formě, pro parenterální injekce nebo pro rektální aplikace.
- 10 Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou být aplikovány lidem a jiným savcům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, místně (zásypy, mastmi, kapkami), buálně nebo jako perorální nebo nazální sprej. Termín „parenterální“, jak je používán zde, se vztahuje na způsoby aplikace, které zahrnují intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, intrasternální, podkožní a intraartikulární injekci a infúzi.
- 15 Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu pro parenterální injekci obsahují farmaceuticky přijatelné sterilní vodné nebo bezvodé roztoky, disperze, suspenze nebo emulze, jakož i sterilní zásypy pro rekonstituci do sterilních injikovatelných roztoků nebo disperzí. Příklady vhodných vodných a bezvodých nosičů, ředicích roztoků, rozpouštědel nebo nosičů zahrnují
- 20 vodu, ethanol, polyoly (propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol apod.), rostlinné oleje (např. olivový olej) a injikovatelné organické estery, např. ethyleát, a jejich vhodné směsi. Vlastní tekutost může být zachována např. použitím potahovacích látek, např. lecithinu, zachována požadované velikosti částic v případě disperzí a použitím surfaktantů.
- 25 Tyto přípravky mohou také obsahovat adjuvans, např. konzervační prostředky, detergenty, emulgátory a dispergátory. Prevence proti působení mikroorganismů může být zajištěna včleněním různých antibakteriálních a antifungálních agens, např. parabenu, chlorbutanolu, fenolu, sorbové kyseliny, apod. Také může být požadováno zahrnout izotonická agens, např. cukr, chlorid sodný, apod. Prodloužená absorpce injikovatelné farmaceutické formy může být způsobena příměsí
- 30 agens, která zpožďují absorpci, např. monostearát hlinitý a želatina.

V některých případech, kvůli prodloužení účinků léčiva, je často požadováno zpomalení absorpce léčiva ze subkutánní nebo intramuskulární injekce, čehož může být dosaženo použitím tekuté suspenze krystalické nebo amorfní látky se špatnou rozpustností ve vodě. Míra absorpce léčiva,

- 35 pak závisí na jeho rozpustnosti, která závisí na krystalické velikosti a krystalické formě. Nebo může být dosaženo prodloužené absorpce parenterálně aplikovaného léčiva rozpuštěním nebo suspendováním léčiva v olejovém nosiči.

Injikovatelné depotní formy jsou vyrobeny připravením mikroenkapsulovaných maticí léčiv

- 40 v biodegradabilních polymerech, např. polylaktid–polyglykolid. Míra uvolňování léčiva může být řízena (regulována) v závislosti na poměru léčiva ku polymeru a charakteru používaných polymerních částic. Příklady jiných biodegradabilních polymerů zahrnují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injikovatelné preparáty jsou také připravovány zachycením léčiva v lipozómech nebo mikroemulzích, které jsou kompatibilní s tkáněmi těla.
- 45 Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány, např. filtrací přes bakteriální filtr nebo inkorporací sterilizujícího agens ve formě sterilních pevných přípravků, které mohou být před užitím rozpuštěny nebo dispergovány ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injikovatelném médiu.
- 50 Dávky v pevné formě pro perorální aplikaci zahrnují kapsle, tablety, pilule, zásypy a granule. V takovýchto dávkovacích formách může být aktivní sloučenina namíchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, např. citrátem sodným nebo fosforečnanem vápenatým a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnidly, např. škrob, laktosa, sacharosa, glukosa, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivy, např. karboxymethylcelulosa,
- 55 algináty, želatina, polyvinylpyrrolidinon, sacharosa a klovatina, c) humektanty, např. glycerol,

d) dezintegrujícími prostředky, např. agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určité silikáty a uhličitan sodný, e) inhibitory roztoků, např. parafin, f) akcelerátory absorpce, např. kvartérní amoniové sloučeniny, g) detergenty, např. cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) adsorbenty, např. kaolin a bentonitový kaolín a (i) mazivy, např. mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, laurylsulfát sodný a jejich směsi. V případě kapslí, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens.

Pevné přípravky podobného typu mohou být také použity jako fillery v lehce naplněných a hustě naplněných želatinových kapslích a použitím takových excipientů jako např. laktosa nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly s vysokou relativní molekulovou hmotností, apod.

Dávky v pevné formě, např. tablety, dražé, kapsule, pilule a granule, mohou být připraveny s potahy a chránicími vrstvami, např. enterické potahy a jiné krycí vrstvy dobře známé v oboru farmaceutických přípravků. Dávky v pevné formě mohou případně obsahovat zakalující agens a mohou být i takové, že se uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složka(y) v určité části intestinálního traktu, případně se uvolňují do jisté míry zpožděné. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Aktivní sloučeniny mohou být také podle potřeby v mikroenkapsulované formě s jedním nebo více výše uvedenými excipienty.

Dávky v tekuté formě pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou dávky v tekuté formě obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v oboru, např. voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory, např. ethylalkohol, izopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkové, podzemnice olejné, kukuřičné, klíčkové, olivové, ricinové a sezamové oleje), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi.

Kromě inertních ředicích rozpouštědel mohou perorální přípravky také zahrnovat adjuvans, např. detergenty, emulgátory a suspendační prostředky, sladidla, ochucovadla a aromatizační prostředky.

Suspenze kromě aktivních sloučenin mohou obsahovat suspendační prostředek, např. ethoxylované izostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a estery sorbitanu, mikrokrytalickou celulosu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a traganth, nebo směsi těchto látek, apod.

Přípravky pro rektální nebo vaginální podání jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny namícháním sloučenin podle předloženého vynálezu s vhodnými, nedráždivými excipienty nebo nosiči, např. kakaové máslo, polyethylenglykoly nebo čípky z vosku, které jsou pevné při pokojové teplotě, ale tekuté při teplotě těla, a proto roztají v konečníku nebo vaginální kavitě a uvolní tak aktivní sloučeninu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být také aplikovány ve formě lipozómů. Jak je známo v oboru, lipozómy jsou obecně odvozeny od fosfolipidů nebo jiných lipidových látek. Lipozómy jsou vytvářeny monolamelárními nebo multilamelárními hydratovanými tekutými krystaly, které jsou dispergovány ve vodném médiu. Může být používán jakýkoliv netoxický, fyziologicky přijatelný a využitelný lipid schopný vytvářet lipozómy. Předložené přípravky ve formě lipozómů mohou obsahovat, kromě sloučenin předloženého vynálezu, stabilizátory, konzervační látky, excipienty, apod. Výhodné lipidy jsou syntetické nebo přírodní fosfolipidy a fosfatidylcholin (lecithiny) používané dohromady nebo zvlášť.

Způsoby, jak vytvářet lipozómy, jsou známy v oboru. Viz například v Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), strana 33 *et seq.*

5 Sloučeniny podle předloženého vynálezu, které vznikají *in vivo* konverzí odlišné sloučeniny, která byla podána savci, spadají rovněž do rozsahu předloženého vynálezu.

10 Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v nesolvatovaných, jakož solvatovaných formách, včetně hydratovaných forem, např. hemi-hydrátů. Obecně jsou pro účely vynálezu solvatované formy s farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly, např. mezi jinými vodou a ethanolem, ekvivalentní k nesolvatovaným formám.

15 Termín „farmaceuticky přijatelná proléčiva“ nebo „proléčiva“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na ta proléčiva sloučenin podle předloženého vynálezu, která jsou v rozsahu rozumného lékařského úsudku vhodná pro použití při kontaktu s lidskou tkání a s tkání nižších zvířat bez způsobení toxicity, iritace, alergických reakcí, apod., úměrné rozumnému poměru užitek/riziko a účinné pro jejich zamýšlené použití. Proléčiva podle předloženého vynálezu mohou být rychle transformovatelná *in vivo* na výchozí sloučeninu výše uvedeného vzorce, např. hydrolyzou v krvi. Úplné informace se dají nalézt v knize autorů T. Higuchi and V. Stella, *Pro-*
20 *drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 A.C.S. Symposium Series a v Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, obě je zde uvedeno jako odkaz.

25 Termín „farmaceuticky přijatelný ester“ nebo „ester“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na sloučeniny podle předloženého vynálezu, které se hydrolyzují *in vivo* a zahrnují ty skupiny, které se snadno odštěpí v lidském těle a opustí mateřskou sloučeninu nebo její sůl. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických esterů podle předloženého vynálezu zahrnují C₁–C₆alkylestery a C₅–C₇cykloalkylestery, ačkoli C₁–C₄alkylestery jsou preferovány. Estery sloučenin obecného vzorce III mohou být připraveny podle standardních způsobů.

30 Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou mít aktivitu proti poruchám, které jsou zprostředkovány centrálním nervovým systémem. Následující odkazy popisují různé poruchy ovlivněné nikotinovými receptory acetylcholinu:

35 1) Williams, M.; Americ, S. P.: Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine. *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1996) 5 (8): 1035–1045; 2) Americ, S. P.; Sullivan, J. P.; Williams, W.: Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Bloom FE, Kupfer DJ (Eds.), Raven Press, New York (1995): 95–109; 3) Americ, S. P.; Holladay, M. W.; Sullivan, J. P.: Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1996) 5 (1): 79–100; 4) Lindstrom, J.: Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease. *Molecular Neurobiology* (1997) 15: 193–222; and 5) Lloyd, G. K.; Menzaghi, F.; Bontempi B.; Suto, C.; Siegel, R.; Akong, M.; Stauderman, K.; Velicelebi, G.; Johnson, E.; Harpold, M. M.; Rao, T. S.; Sacca, A. I.; Chavez Noriega, L. I.; Washburn, M. S.; Vernier, J. M.; Cosford, N. D. P.; McDonald, L. A.: The potential of subtype selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents. *Life Sciences* (1998) 62 (17/18): 1601–1606. Tyto poruchy zahrnují, ale není to nikterak limitováno, následující: bolest (odkazy 1 a 2), Alzheimerovu nemoc (odkazy 1 až 5), Parkinsonovu nemoc (odkazy 1, 4 a 5), dysfunkci paměti, Touretteův syndrom (odkazy 1, 2 a 4), poruchy spánku (odkaz 1), lehkou mozkovou dysfunkci s hyperaktivitou (odkazy 1 a 3), neurodegeneraci, zánět, neuroochranu (odkazy 2 a 3), amyotrofni atřální sklerózu, úzkostný stav (odkazy 1, 2 a 3), depresi (odkaz 2), manii, schizofrenii (odkazy 1, 2 a 4), anorexii a další poruchy zažívacího traktu, demenci indukovanou AIDS, epilepsii (odkazy 1, 2 a 4), inkontinenci moči (odkaz 1), Crohnovu nemoc, migrénu, předmenstruační syndrom, erektilní dysfunkci, zneužití látek, zastavení kouření (odkazy 1 a 2) a syndrom zánětlivého střeva (odkazy 1 a 4).

55

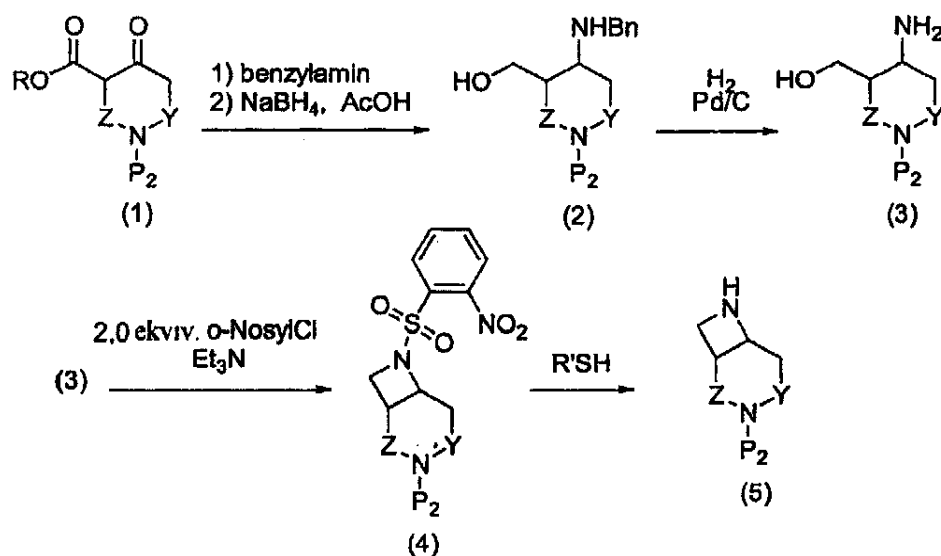
Zkratky

- Zkratky, které mohou být použity v části popisující schémata a příklady, jsou následující: Ac pro acetyl; AcOH pro kyselinu octovou; BINAP pro 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl; Boc pro *tert*-butoxykarbonyl; (Boe)₂O pro di-*tert*-butyldikarbonát; dba pro dibenzylidenaceton; DMF pro *N,N*-dimethylformamid; dppf pro 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen; EtOAc pro ethylacetát; Et₂O pro diethylether; EtOH pro ethanol; eq pro ekvivalenty; formalin pro roztok formaldehydu (37% hmotn.) ve vodě; HPLC pro vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii; LAH pro tetrahydridohlinitan lithný; MeOH pro methanol; Ms pro mesylát (SO₂CH₃); Tf pro triflát (SO₂CF₃); TFA pro trifluoroctovou kyselinu; THF pro tetrahydrofuran; TMS pro trimethylsilyl; Ts pro tosylát; a TsOH pro *p*-toluensulfonovou kyselinu.

Příprava sloučenin podle předloženého vynálezu

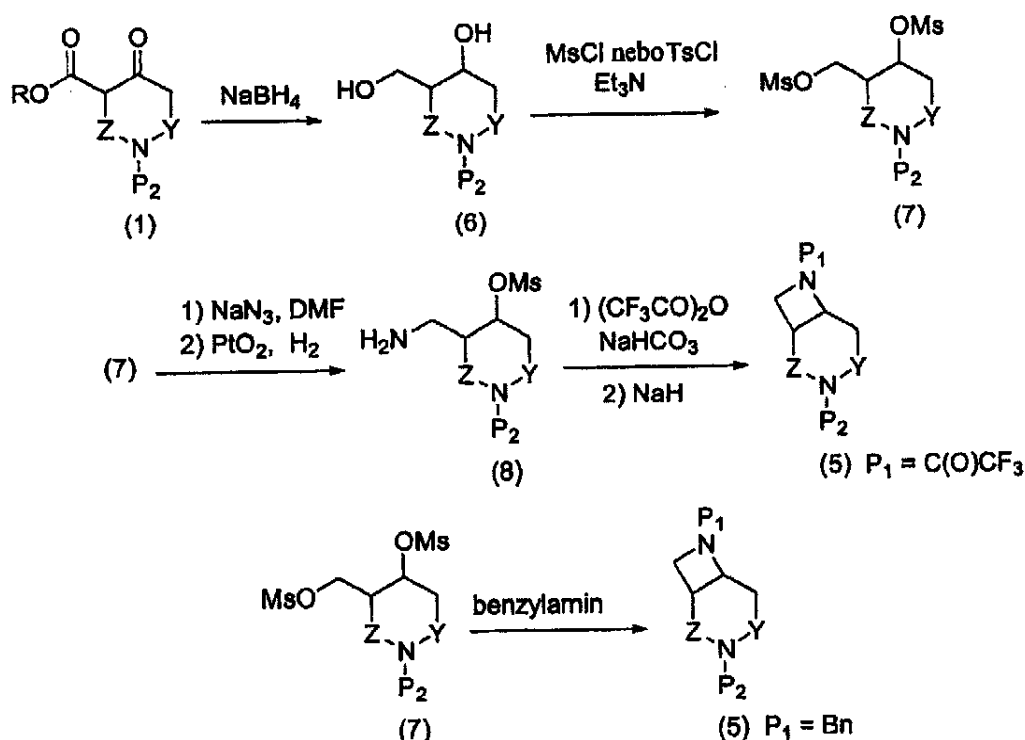
- Sloučeniny a způsoby podle předloženého vynálezu budou lépe pochopeny v souvislosti s následujícími příklady, které mají pouze ilustrativní charakter a nemají nikterak limitovat rozsah vynálezu.

Schéma 1



- Bicyklické diaminy obecného vzorce 5, kde Y a Z jsou definovány v obecném vzorci III a P₂ je dusík chránící skupina, např. *tert*-butoxykarbonyl (Boc), mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 1. β -Ketoestery obecného vzorce 1, kde substituent R je nižší alkylová skupina, např. methyl nebo ethyl, mohou být zakoupeny z komerčních zdrojů nebo připraveny podle způsobu publikovaného v (*J. Chem. Soc. Perkin I* (1998) 3 673–3 689; *J. Heterocyclic Chem.* (1990) 27 (7), 1 885–1 892; a *J. Med. Chem.* (1986) 29 (2), 224–229). β -Ketoestery obecného vzorce 1, se mohou nechat reagovat s benzylaminem a pak tetrahydridoboritanem sodným v přítomnosti kyseliny octové, čímž se získají aminoalkoholy obecného vzorce 2. Aminoalkoholy obecného vzorce 2 se mohou nechat reagovat s palladiem jako katalyzátorem, např. palladium na aktivním uhlí, pod atmosférou vodíku, čímž se získají aminoalkoholy obecného vzorce 3. Aminoalkoholy obecného vzorce 3 se mohou nechat reagovat s 2,0 ekvivalenty 2-nitrobenzensulfonylchloridu v přítomnosti báze, např. triethylamin, čímž se získají sulfonamidy obecného vzorce 4. Sulfonamidy obecného vzorce 4 se mohou nechat reagovat s alkyl- nebo aryl-merkaptany, např. thiofenolem, čímž se získají monochráněné bicyklické diaminy obecného vzorce 5.

Schéma 2



5

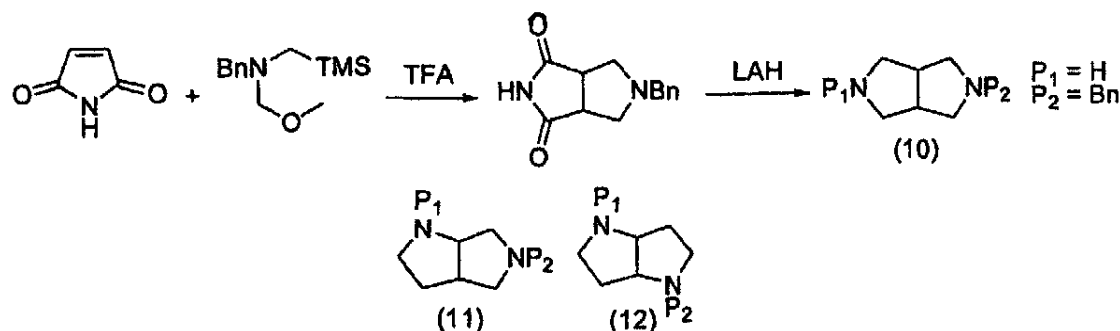
Alternativní způsob přípravy bicycklických diaminů obecného vzorce 5, kde Y a Z jsou definovány v obecném vzorci III a P_2 je dusík chránící skupina, např. benzyl, mohou být používány podle způsobu publikovaného v (Jacquet *et. al.*, *Tetrahedron Lett.*, (1991) 32 (12), 1565–1568). β -Ketoestery obecného vzorce 1 se mohou nechat reagovat s tetrahydridoboritanem sodným, čímž se získají dioly obecného vzorce 6. Dioly obecného vzorce 6 se mohou nechat reagovat s methansulfonylchloridem nebo *para*-toluensulfonylchloridem, čímž se získají bis sulfonáty obecného vzorce 7. Bis sulfonáty obecného vzorce 7 se mohou nechat reagovat s azidem sodným a pak mohou být hydrogenovány v přítomnosti platiny jako katalyzátoru, např. oxid platičitý, čímž se získají aminy obecného vzorce 8. Aminy obecného vzorce 8 se mohou nechat reagovat s dusík chránící skupinou, např. anhydridem trifluoroctové kyseliny, a pak s hydridem sodným k uzavření kruhu, čímž se získají bicycklické diaminy obecného vzorce 5.

15

Alternativním způsobem se bis sulfonáty obecného vzorce 7 mohou nechat reagovat s aminy, např. benzylamin, čímž se získají bicycklické aminy obecného vzorce 5.

20

Schéma 3

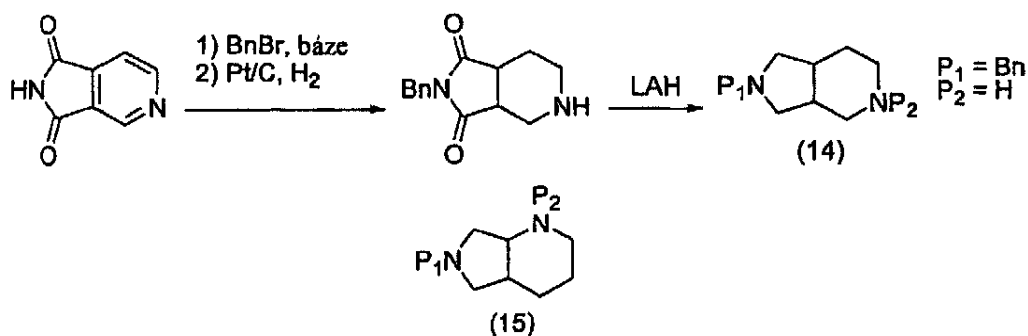


Oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrroly obecného vzorce 10, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 3. 1*H*-Pyrrol-2,5-dion se může nechat reagovat s *N*-benzyl-*N*-(methoxymethyl)-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]aminem v přítomnosti katalytického množství kyseliny, např. trifluoroctové kyseliny, čímž se získá 5-benzyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-1,3(2*H*,3*aH*)-dion. Tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol se může nechat reagovat s tetrahydridohlinitanem lithným, čímž se získají oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrroly obecného vzorce 10.

Oktahydropyrrolo[3,2-*b*]pyrroly obecného vzorce 11, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu publikovaného v US 5 071 999).

Oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrroly obecného vzorce 12, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu publikovaného v (Kope a Shen, *JACS* (1956) 78, 5916–5920).

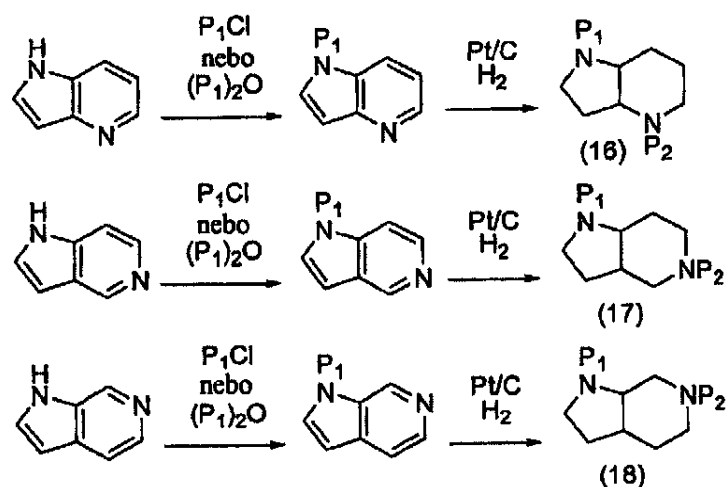
Schéma 4



Oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridiny obecného vzorce 14, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 4. 1*H*-Pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1,3(2*H*)-dion, komerčně dostupný, se může nechat reagovat s bází a dusík chránící skupinou, např. benzylbromidem, a pak nechat reagovat s tranzitním kovem jako katalyzátorem, např. platinou, platina na aktivním uhlí, pod atmosférou vodíku, čímž se získá 2-benzylhexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1,3(2*H*)-dion. Dion se pak může nechat reagovat s redukčním činidlem, např. tetrahydridohlinitanem lithným, čímž se získají oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridiny obecného vzorce 14.

Oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridiny obecného vzorce 15, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu publikovaného v (EP 0603887 A2).

Schéma 5

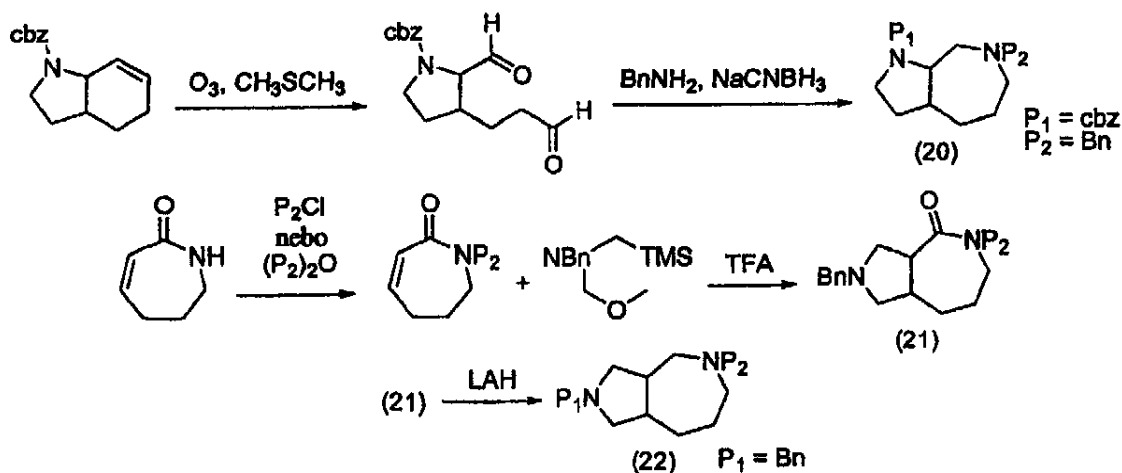


5

Oktahydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridiny obecného vzorce 16, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránicí skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 5. 1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (*J. Chem. Soc.* (1948) 198), se může nechat reagovat s dusík chránícím činidlem, např. benzylbromidem nebo di-*tert*-butyldikarbonátem, čímž se získají *N*-chráněné pyrrolopyridiny, které se pak mohou nechat reagovat s platinou jako katalyzátorem, např. platina na aktivním uhlí, pod atmosférou vodíku, čímž se získají oktahydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridiny obecného vzorce 16. 1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron* (1993) 49 (4), 2885–2914) může být zpracováván podle způsobu uvedeného výše, čímž se získají oktahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridiny obecného vzorce 17. 1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (*Synthesis* (1996) 877–882) může být zpracováván podle způsobu uvedeného výše, čímž se získají oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridiny obecného vzorce 18.

15

Schéma 6



25

Decahydropyrrolo[2,3-c]azepiny obecného vzorce 20, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránicí skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 6. Benzyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-indol-1-karboxylát, připravený podle způsobu publi-

kovaného v (Ronn a Andrsson, *Tetrahedron Lett.*, (1995) 36 (42) 7 749–7 752), se může nechat reagovat s ozonem a methylsulfidem, čímž se získá dialdehyd, který se může nechat reagovat s aminy, např. benzylaminem v přítomnosti kyseliny octové a kyanotrihydridoboritanem sodným, čímž se získá dekahydropyrrolo[2,3-*c*]azepiny obecného vzorce 20.

5

Dekahydropyrrolo[3,4-*c*]azepiny obecného vzorce 22, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 6. 1,5,6,7-Tetrahydro-2*H*-azepin-2-on, připravený podle způsobu publikovaného v (Reimschuessel a Pascal, *JOC* (1969) 34 (4) 959–963), se může nechat reagovat s dusík chránícím

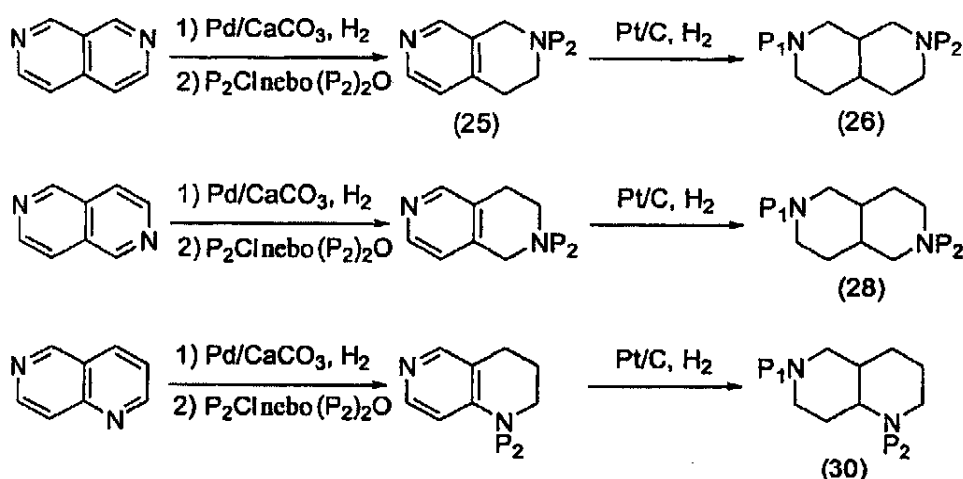
10

čínidlem a pak nechat reagovat s *N*-benzyl-*N*-(methoxymethyl)-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]-aminem v přítomnosti katalytického množství kyseliny, např. trifluoroctové kyseliny, čímž se získá oktahydropyrrolo[3,4-*c*]azepinony obecného vzorce 21.

15

Schéma 7

20



25

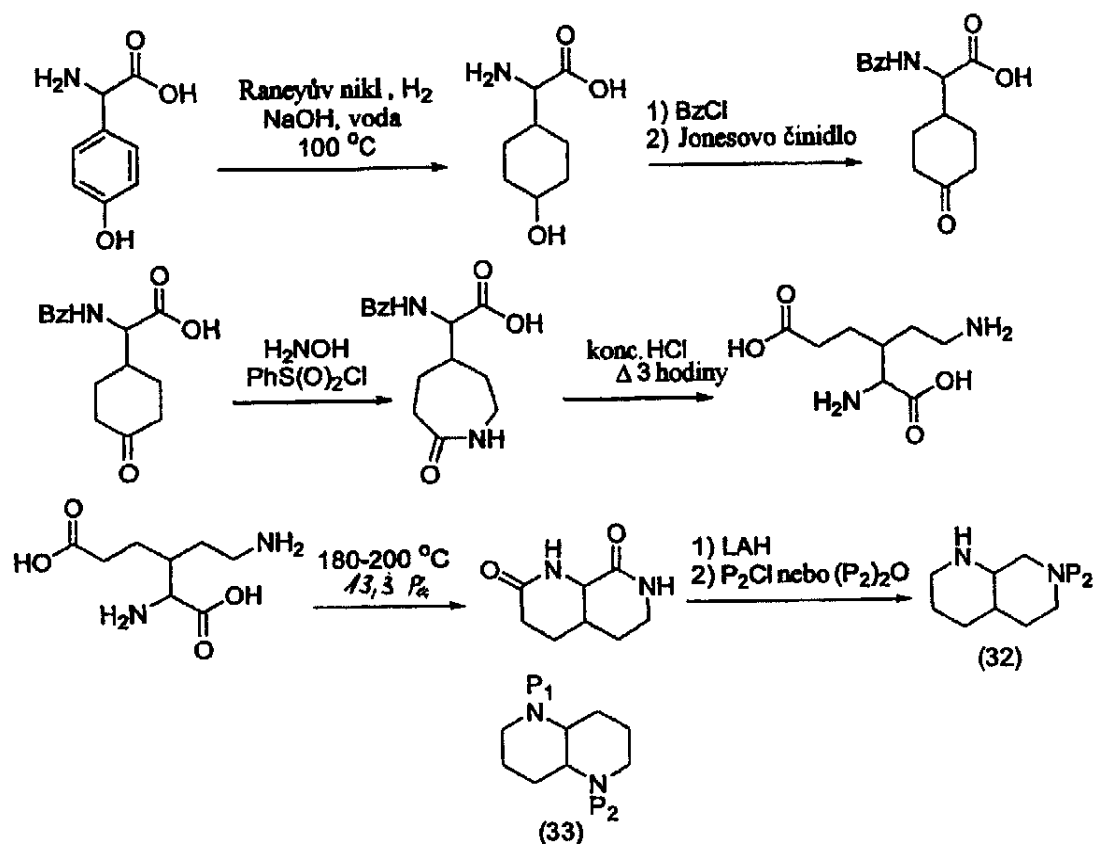
Bicycklické diaminy obecného vzorce 26, 28 a 30, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 7. [2,7]Naftyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (Numata, *et. al.*, *Synthesis* (1999) 2, 306–311) se může nechat reagovat s palladiem, např. palladiem na uhličitane vápenatém, pod atmosférou vodíku podle způsobu publikovaného v (*Chem. Pharm. Bull.*, (1958) 6, 408) a pak nechat reagovat s dusík chránícím čínidlem, čímž se získají tetrahydro[2,7]naftyridiny obecného vzorce 25. Tetrahydro[2,7]naftyridiny obecného vzorce 25 mohou být dále redukovány platinou na aktivním uhlí pod atmosférou vodíku, čímž se získají bicycklické diaminy obecného vzorce 26.

30

[2,6]Naftyridin a [1,6]naftyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (Numata, *et. al.*, *Synthesis* (1999) 2, 306–311) mohou být zpracovávány podle způsobu uvedeného výše, čímž se získají bicycklické diaminy obecného vzorce 28, resp. obecného vzorce 30.

35

Schéma 8

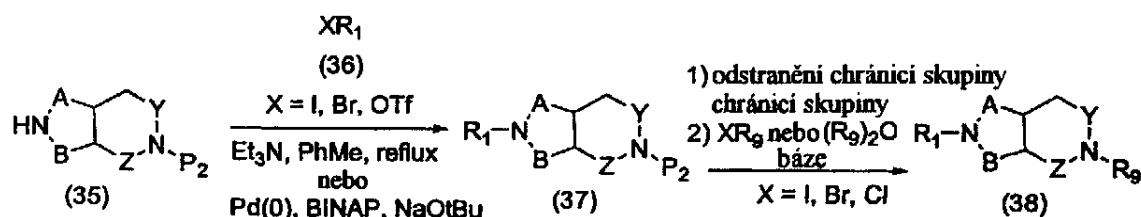


5

Bicyclické diaminy obecného vzorce 32, kde P_2 je dusík chránící skupina, mohou být připraveny podle způsobu publikovaného v (*Org. Mass Spectrum*, (1984) 19 (9), 459–460). Amino(4-hydroxyfenyl)octová kyselina, zakoupená z komerčních zdrojů, se může nechat reagovat s Raneyovým niklem a zahřívát se, čímž se získá amino-(4-hydroxycyklohexyl)octová kyselina. Amino-(4-hydroxycyklohexyl)octová kyselina se může nechat reagovat s benzoylchloridem a pak oxidovat Jonesovým činidlem, čímž se získá (benzoylamino)(4-oxocyklohexyl)octová kyselina. (Benzoylamino)(4-oxocyklohexyl)octová kyselina se může podrobit Beckmannovu přesmyku pomocí hydroxylaminu a sulfonylechloridu, např. fenylsulfonylechlorid, čímž se získá (benzoylamino)(7-oxo-4-azepanyl)octová kyselina. (Benzoylamino)(7-oxo-4-azepanyl)octová kyselina se může nechat reagovat s koncentrovanou HCl a zahřívát, čímž se získá 2-amino-3-(2-aminoethyl)hexandiová kyselina. 2-Amino-3-(2-aminoethyl)hexandiová kyselina se může destilovat při 180 až $200^\circ C/13,3$ Pa, čímž se získá oktahydro[1,7]naftyridin-2,8-dion. Oktahydro[1,7]naftyridin-2,8-dion se může nechat reagovat s tetrahydridohlinitanem lithným a může být zavedena jedna dusík chránící skupina pomocí činidla, např. acetyl chlorid/anhydrid octové kyseliny, di-*terc*-butyldikarbonát, benzyloxykarbonylchlorid nebo benzylbromid, čímž se získají bicyclické diaminy obecného vzorce 32. Bicyclické aminy obecného vzorce 33, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu publikovaného v (Frydman, *et. al.*, *JOC* (1971) 36 (3), 450–454).

20

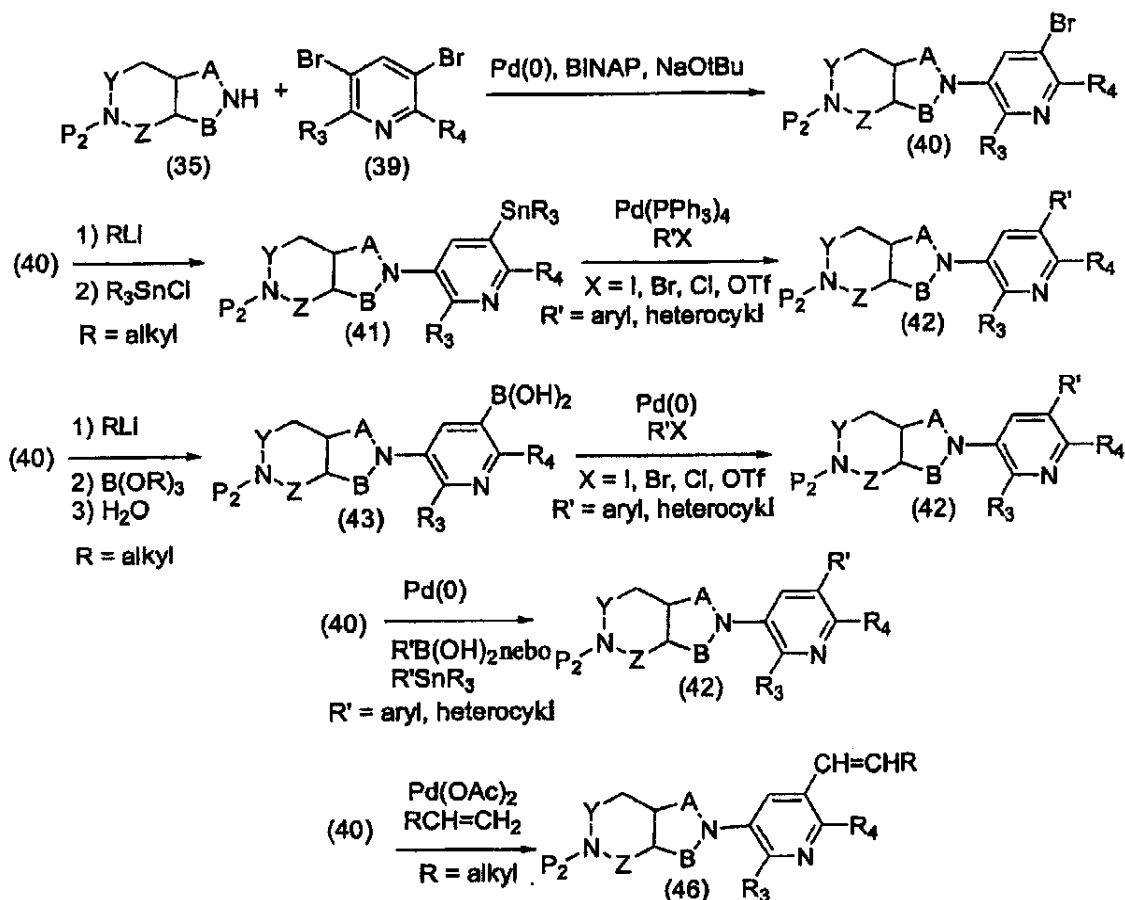
Schéma 9



Bicyklické diaminy obecného vzorce 38, kde Y, Z, R₁ a R₉ jsou definovány v obecném vzorci III, A je kovalentní vazba a B je CH₂CH₂, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 9. Bicyklické diaminy obecného vzorce 35 ze schémat 1 až 8, kde P₂ je dusík chránící skupina, se mohou nechat reagovat s heterocyklickým halogenidem obecného vzorce 36 a báží, např. triethylaminem, čímž se získají sloučeniny obecného vzorce 37. Alternativním způsobem se bicyklické diaminy obecného vzorce 35 mohou nechat reagovat s heterocyklickými halogenidy obecného vzorce 36, palladiem jako katalyzátorem, BINAP a báží, např. *tert*-butoxidem sodným podle způsobu publikovaného ve (Wagaw and Buchwald, *JOC* (1996) 61, 7 240–7 241), čímž se získají sloučeniny obecného vzorce 37. Ze sloučenin obecného vzorce 37 mohou být odstraněny chránící skupiny a pak případně se nechat reagovat s alkylačním nebo acylačním činidlem, čímž se získají bicyklické diaminy obecného vzorce 38.

Může být výhodné ovlivnit transformaci substituentů R₃, R₄ a R₅ definovaných v obecném vzorci III, po kopulaci substituentu R₁ na bicyklický diamin. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být dále transformovány na další jiné sloučeniny podle předloženého vynálezu. Tyto transformace zahrnují Stilleho, Suzukiho, Heckovy a Hegishiho kopulační reakce, kde všechny jsou dobře známy v oboru organické chemie. Ve schématech 10 až 12 jsou uvedeny reprezentativní způsoby takových transformací sloučenin podle předloženého vynálezu na jiné sloučeniny podle předloženého vynálezu.

Schéma 10



5

Sloučeniny obecného vzorce 40, 42 a 46, kde Y, Z, R_3 a R_4 jsou definovány v obecném vzorci III, A je kovalentní vazba a B je CH_2CH_2 , substituent R je alkylová skupina a substituent R' je arylová skupina nebo a heterocykl, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 10. Bicycklické diaminy obecného vzorce 35 ze schémat 1 až 8, kde P_2 je dusík chránící skupina, se mohou nechat reagovat s BINAPem, palladiem jako katalyzátorem, *tert*-butoxidem sodným a dibromheterocyklem, např. sloučenina obecného vzorce 39, čímž se získají bromidy obecného vzorce 40. Bromidy obecného vzorce 40 se mohou nechat reagovat s organolithným činidlem a trialkylcínchloridem, čímž se získají stannany obecného vzorce 41, které se mohou nechat reagovat s palladiem jako katalyzátorem a arylovou skupinou nebo heterocyklickým halogenidem (nebo triflátem), čímž se získají sloučeniny obecného vzorce 42. Bromidy obecného vzorce 40 se mohou také nechat reagovat s organolithným činidlem, trialkoxyborany a vodou, čímž se získají boronové kyseliny obecného vzorce 43. Boronové kyseliny obecného vzorce 43 se mohou nechat reagovat s palladiem jako katalyzátorem a arylovou skupinou nebo heterocyklickým halogenidem (nebo triflátem), čímž se získají sloučeniny obecného vzorce 42.

20

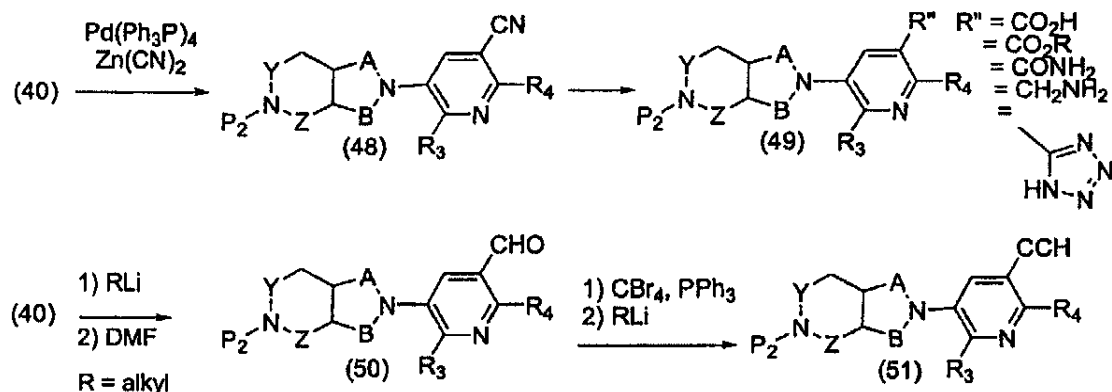
Bromidy obecného vzorce 40 se také mohou nechat reagovat s palladiem jako katalyzátorem a arylovou skupinou nebo heterocyklickými boronovými kyselinami (nebo arylovou skupinou nebo heterocyklickými stannany), čímž se získají sloučeniny obecného vzorce 42.

25

Bromidy obecného vzorce 40 se také mohou nechat reagovat s palladiem jako katalyzátorem a alkeny nebo alkyny, čímž se získají sloučeniny obecného vzorce 46.

Alternativní způsob funkcionalizace heterocyklů, definovaných jako substituent R_1 v obecném vzorci III, které jsou kopulovány na bicyklické diaminy ze schématů 1 až 8, zahrnuje metalaci řízenou do polohy ortho podle způsobu publikovaného v (Gribbl *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, (1980) 21, 4137). Metalované látky mohou být zachyceny různými elektrofilmi, čímž se získají mezi-

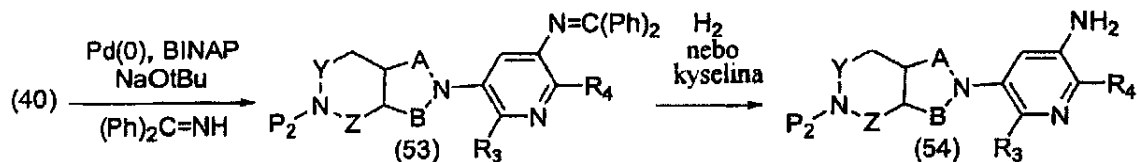
Schéma 11



Bromidy obecného vzorce 40 z schématu 10, mohou být dále zpracovávány na nitrily obecného vzorce 48. Nitrily obecného vzorce 48 mohou být podrobeny podmínkám, které jsou známe v oboru organické chemie, k získání karboxylových kyselin, esterů, amidů a aminomethylových sloučenin obecného vzorce 49. Aminomethylové sloučeniny obecného vzorce 49 se mohou nechat reagovat s trimethylsilylazidem podle způsobu publikovaného ve (Wittenberger a Donner, *JOC* (1993) 58, 4 139), čímž se získají tetrazoly obecného vzorce 49.

Bromidy obecného vzorce 40 ze schématu 10 se také mohou dále zpracovávat na aldehydy obecného vzorce 50, které se mohou nechat reagovat s tetrabrommetanem, trifenyfosfinem a butyllithiem podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron Lett.*, (1972) 3 769–3 772), čímž se získají koncové alkyne obecného vzorce 51. Aldehydy obecného vzorce 50 se také mohou zpracovávat standardními způsoby na oximy, hydrazony, olefiny a mono- a di-substituované amino-sloučeniny. K aldehydům obecného vzorce 50 se také mohou přidat Grignardova činidla, a tím získat sekundární alkoholy, které mohou být oxidovány na ketony.

Schéma 12



Bromidy obecného vzorce 40 ze schématu 10 se mohou nechat reagovat s difenylmethaniminem a pak nechat reagovat s kyselinou nebo nechat reagovat s palladiem jako katalyzátorem pod atmosférou vodíku, čímž se získají aminy obecného vzorce 54. Aminy obecného vzorce 54 mohou být spojeny acylací, sulfonací a/nebo alkylací známými způsoby z organické chemie. K přípravě dalších sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být použity kombinace alkylací, sulfonací a acylací.

Sloučeniny a způsoby podle předloženého vynálezu budou lépe pochopeny v souvislosti s následujícími příklady, které mají pouze ilustrativní charakter a nemají nikterak limitovat rozsah vynálezu.

5

Příklady provedení vynálezu

10 Příklad 1

cis-2-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

15 Příklad 1A

cis-5-benzyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-1,3(2*H*,3*aH*)-dion

1*H*-Pyrrol-2,5-dion (8,0 g, 82 mmol) v dichlormethanu (220 ml) při teplotě 0 °C se nechá reagovat s trifluorooctovou kyselinou (0,93 g, 8,2 mmol), nechá reagovat s *N*-benzyl-*N*-(methoxymethyl)-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]aminem (26 g, 110 mmol), připraveným podle (*Organic Synthesis* (1988), 67, 133-135) v dichlormethanu (15 ml) po kapkách po dobu 30 minut. Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje směsí ethylacetátu a hexanů (3:7, 50 ml), ochladí na teplotu 0 °C a filtruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (5,86 g, 31 % výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 231 (M+H)⁺.

25

Příklad 1B

30

cis-2-benzyl-oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol

Suspenze tetrahydridohlinitanu lithného (2,87 g, 76 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (250 ml) se nechá po částech reagovat s produktem podle příkladu 1A (5,80 g, 25 mmol). Směs se zahřívá při refluxu po dobu 3,5 hodiny, ochladí v ledu a zhasí přidáním dostatečného množství vody (2,9 ml), 15% NaOH (2,9 ml) a vody (8,7 ml). Směs se filtruje a pevné látky promyje etherem (200 ml). Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje (4,59 g, 90% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 203 (M+H)⁺.

35

40

Příklad 1C

tert-butyl-*cis*-5-benzylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1B (4,59 g, 23 mmol) v dichlormethanu (80ml) se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (5,2 g, 24 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, hexan:ethylacetát (7:3)), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje (4,89 g, 71% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 303 (M+H)⁺.

50

Příklad 1D

tert-butyl-*cis*-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1C (4,89 g, 16,2 mmol) v ethanolu (150 ml) se nechá reagovat s 10% Pd/C (0,45 g) při pokojové teplotě pod atmosférou vodíku (101,3 kPa) přes noc. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se filtruje přes malou vrstvu silikagelu etherem, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (3,01 g, 88% výtěžek). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,75 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 3,20 (br d, J=11 Hz, 2H), 3,54 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 213 (M+H)⁺.

Příklad 1E

tert-butyl-*cis*-5-(3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1D (0,52 g, 2,45 mmol) v toluenu (30 ml) se koncentruje destilací pod atmosférou dusíku (101,3 kPa) na objem přibližně 20 ml. Roztok se ochladí na teplotu 35 °C a nechá reagovat s tris(dibenzylidenaceton)dipalladiem (Pd₂(dba)₃) (45 mg, 0,049 mmol) dostupný u Alfa Aesar a 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl-(BINAP) (75 mg, 0,12 mmol) dostupný u Strem Chemicals. Směs se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu 10 minut a pak ochladí na teplotu 35 °C. *Tert*-butoxid sodný (371 mg, 3,86 mmol) a 3-brompyridin (426 mg, 2,70 mmol), oba od Aldrich Chemical Co., se přidají a směs se zahřívá na teplotu 85 °C pod atmosférou dusíku po dobu 2 hodin. Směs se ochladí na teplotu 30 °C a filtruje přes křemelinu a promyje ethylacetátem (100 ml). Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá červený olej, který se čistí chromatografií (SiO₂, 6% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (0,62 g, 87% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

Příklad 1F

cis-2-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 1E (310 mg, 1,07 mmol) v ethanolu (5 ml) se nechá reagovat s roztokem HCl v 1,4-dioxanu (4M, 2 ml, 8 mmol) při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbylé pevné látky se krystalizují ze směsi ethanolu a ethylacetátu (1:5), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (203 mg, 72% výtěžek). Teplota tání 250 až 252 °C (dec); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,32 (m, 4H), 3,57 (dd, J=11,3 Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 7,78 (m, 1H), 7,83 (dd, J=8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H)⁺; Anal. Vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃•2HCl: C, 50,39; H, 6,54; N, 16,03. Zjištěno: C, 50,25; H, 6,36; N, 15,95.

Příklad 2

cis-2-methyl-5-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 1E (200 mg, 0,69 mmol) se nechá reagovat s 88% kyselinou mravenčí (1,8 ml) a 37% formalinem (3,5 ml) a pak zahřívá na teplotu 95 °C po dobu 3 hodin. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a výsledná světle žlutá pevná látka se protřepá v 20% vodném roztoku KOH (5 ml) a extrahuje do ethylacetátu (2 x 20 ml). Organické se spojí, suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethanolu (10 ml), nechá reagovat s HCl/1,4-dioxanem (4M, 2 ml) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá olejovitá pevná látka, která se krystalizuje ze směsi ethanolu a ethylacetátu (1:20), čímž se získá požadovaná

sloučenina ve formě bělavé, hyroskopické pevné látky. Teplota tání 207 až 209 °C; ¹H NMR (volná fáze, CDCl₃, 300 MHz) δ 2,35 (s, 3H), 2,48 (dd, J=9,3 Hz, 2H), 2,72 (dd, J=10,8 Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,23 (dd, J=10,3 Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 6,90 (br d, J=9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H)⁺; Anal. Vypočteno pro C₁₂H₁₇N₃•2HCl•0,8H₂O: C, 49,59; H, 7,14; N, 14,46. Zjištěno: C, 49,44; H, 6,79; N, 14,29.

Příklad 3

cis-2-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-hydrochlorid

Příklad 3A

Terc-butyl-*cis*-5-(6-chlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1D (1,70 g, 8 mmol) a 2-chlor-5-jodpyridin (2,11 g, 8,8 mmol) připravený podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron Lett.*, (1993), 34, 7 493–7 496) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žluté pevné látky (1,18 g, 46% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 324, 326 (M+H)⁺.

Příklad 3B

cis-2-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 3A (360 mg, 1,11 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se nechá reagovat s roztokem HCl v 1,4-dioxanu (4M, 2 ml, 8 mmol). Po 2 hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs koncentruje za sníženého tlaku. Žluté pevné látky se krystalizují ze směsi ethanolu a ethylacetátu (2:1) po reakci s uhlím, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (198 mg, 69% výtěžek). Teplota tání 230 až 236 °C (dec); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,28 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 7,45 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J=9 Hz, 1H), 7,90 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 224/226 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄N₃Cl•HCl: C, 50,78; H, 5,81; N, 16,15. Zjištěno: C, 50,54; H, 5,86; N, 16,03.

Příklad 4

cis-2-(6-chlor-3-pyridyl)-5-methyloktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 4A

cis-2-(6-chlor-3-pyridyl)-5-methyloktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol

Produkt podle příkladu 3A (207 mg, 0,64 mmol) se nechá reagovat s 88% kyselinou mravenčí (1,8 ml) a formalinem (3,5 ml) a pak zahřívá při teplotě 95 °C po dobu 2 hodin. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a výsledná pevná látka se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:Et₂NH, 94:5:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (135 mg, 88% výtěžek). (DCI/NH₃) m/z 238/240 (M+H)⁺.

Příklad 4B

cis-2-(6-chlor-3-pyridyl)-5-methyloktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

5 Produkt podle příkladu 4A (30 mg, 0,12 mmol) v ethylacetátu (2 ml) se nechá reagovat s přebytkem směsi HCl a 1,4-dioxanu (4M, 0,7 ml). Přidá se další ethylacetát (2 ml) a po několika minutách se pevné látky začnou oddělovat. Směs se ochladí v ledu a filtruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hygroskopické bílé pevné látky (25 mg, 64% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,92 & 2,96 (dvě s, 3H, endo a exo soli), 3,25 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,62 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,89 (t, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 238/240 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆N₃Cl•1,8 HCl: C, 47,51; H, 5,91; N, 13,85. Zjištěno: C, 47,88; H, 5,81; N, 13,68.

Příklad 5

cis-2-(3-chinolyloktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 5A

tert-butyl-*cis*-5-(3-chinolyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

25 Produkt podle příkladu 1D (250 mg, 1,18 mmol) a 3-bromchinolin (270 mg, 1,3 mmol), dostupný u Aldrich Chemical Co., se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (360 mg, 90% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+H)⁺.

Příklad 5B

cis-2-(3-chinolyloktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

35 Produkt podle příkladu 5A (360 mg, 1,06 mmol) ve směsi ethylacetátu a ethanolu (1:1,20 ml) se nechá reagovat se směsí HCl a 1,4-dioxanu (4M, 3 ml, 12 mmol). Po 2 hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se krystalizuje ze směsi ethanolu a diethyletheru, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (198 mg, 68% výtěžek). Teplota tání > 260 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,38 (m, 4H), 3,70 (m, 6H), 7,69 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,15 (br s, 1H), 8,82 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 240 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₅H₁₇N₃•2HCl: C, 56,88; H, 6,28; N, 13,27. Zjištěno: C, 57,18; H, 6,11; N, 13,46.

Příklad 6

cis-2-(5-hydroxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 6A

50 *tert*-butyl-*cis*-5-[5-(benzyloxy)-3-pyridyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1D (1,0 g, 4,7 mmol) a 3-(benzyloxy)-5-brompyridin (1,37 g, 5,2 mmol), připravený podle (US 5 733 912), se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž

se získá požadovaná sloučenina ve formě pevné látky (1,5 g, 81 % výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 396 (M+H)⁺.

5 Příklad 6B

tert-butyl-*cis*-5-(5-hydroxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

10 Produkt podle příkladu 6A (1,3 g, 3,8 mmol) v 2-propanolu (100 ml) se nechá reagovat s 10% Pd/C (0,65 g) a pak míchá pod atmosférou vodíku (405,3 kPa) při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se trituje minimálním množstvím ethylacetátu a filtruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě pevné látky (0,76 g, 66% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,05 (m, 2H), 3,20 (dd, J=10,5 Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,51 (dd, J=10,7 Hz, 2H), 3,64 (m, 2H), 6,42 (t, J=3 Hz, 1H), 7,40
15 (d, J=3 Hz, 1H), 7,43 (d, J=3 Hz, 1H).

Příklad 6C

20 *cis*-2-(5-hydroxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 6B (150 mg, 0,49 mmol) ve směsi ethylacetátu a methanolu (1 : 2,15 ml) se nechá reagovat se směsí HCl a 1,4-dioxanu (4M, 1 ml, 4 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc a pak ochladí v ledu k dosažení úplné precipitace. Směs se filtruje, čímž se získá
25 požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (136 mg, 99% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,30 (m, 4H), 3,51 (dd, J=10,3 Hz, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,06 (t, J=3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 206 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄N₃O•2HCl•0,5 H₂O: C, 46,01; H, 6,32; N, 14,63. Zjištěno: C, 46,29; H, 6,49; N, 14,33.

30

Příklad 7

cis-2-(5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

35

Příklad 7A

3-brom-5-methoxypyridin

40

Roztok methanolu (180 ml) se nechá po částech reagovat s kuličkami sodíku (4,7 g, 0,20 mol), zahušťuje do sucha, azeotropuje s toluenem (100 ml) a pak koncentruje za sníženého tlaku. Methoxid sodný v suchém DMF (130 ml) se nechá reagovat s 3,5-dibrompyridinem (32 g, 135 mmol), z Avocado Chemicals. Po zahřívání při teplotě 70 °C po dobu 4 hodin se směs nalije do směsi ledu a vody (300 g) a filtruje. Filtrační koláč se suší za sníženého tlaku, čímž se získá
45 požadovaná sloučenina (15,6 g, 62% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 188/190 (M+H)⁺.

Příklad 7B

50

tert-butyl-*cis*-5-(5-methoxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1D (300 mg, 1,4 mmol) a produkt podle příkladu 7A (290 mg, 1,5 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (310 mg, 69% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺.

55

Příklad 7C

cis-2-(5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

5

Produkt podle příkladu 7B (310 mg, 0,97 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 5B, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé krystalické pevné látky (150 mg, 53% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,32 (m, 4H), 3,58 (dd, J=10,3 Hz, 2H), 3,63 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,21 (t, J=3 Hz, 1H), 7,78 (d, J=3 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₇N₃O₂•HCl: C, 49,33; H, 6,55; N, 14,38. Zjištěno: C, 49,06; H, 6,48; N, 14,19.

10

Příklad 8

15

cis-2-(5-ethoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 8A

20

3-brom-5-ethoxypyridin

Ethanol a 3,5-dibrompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 7A, čímž se získá požadovaná sloučenina (69% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 202/204 (M+H)⁺.

25

Příklad 8B

tert-butyl-*cis*-5-(5-ethoxy-3-pyridin)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

30

Produkt podle příkladu 1D (600 mg, 2,8 mmol) a produkt podle příkladu 8A (625 mg, 3,1 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (600 mg, 64% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

35

Příklad 8C

cis-2-(5-ethoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

40

Produkt podle příkladu 8B (600 mg, 1,8 mmol) ve směsi ethylacetátu a ethanolu (3:1,20 ml) se nechá reagovat se směsí HCl a 1,4-dioxanu (4M, 3 ml, 12 mmol). Po 1,5 hodinovém zahřívání při refluxu se směs ochladí v ledu a filtruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé krystalické látky (435 mg, 79% výtěžek). Teplota tání 226 až 227 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,57 (t, J=7 Hz, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,55 (dd, J=10,3 Hz, 2H), 3,61 (m, 4H), 4,25 (q, J=7 Hz, 2H), 7,19 (t, J=3 Hz, 1H), 7,78 (d, J=3 Hz, 1H), 7,84 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 234 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₉N₃O•2HCl•0,5 H₂O: C, 49,53; H, 7,03; N, 13,33. Zjištěno: C, 49,37; H, 6,90; N, 13,35.

45

50

Příklad 9

semi(fumarát) *cis*-2-(5-propoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrolu

Příklad 9A

3-brom-5-propoxypyridin

5

n-Propanol a 3,5-dibrompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 7A s výjimkou toho, že doba zahřívání se prodlouží na 4 hodiny. Reakční směs se nalije do směsi ledu a vody, extrahuje ethyletherem a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu (hexany:ethylacetát, 8:2), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje (25% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 216/218 (M+H)⁺.

10

Příklad 9B

15 *tert*-butyl-*cis*-5-(5-propoxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1D (300 mg, 1,4 mmol) a produkt podle příkladu 9A (333 mg, 1,5 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (130 mg, 27% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 348 (M+H)⁺.

20

Příklad 9C

25 semi(fumarát) *cis*-3-(5-propyloxy-3-pyridin)-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu

Produkt podle příkladu 9B (130 mg, 0,38 mmol) v ethylacetátu (8 ml) a ethanolu (2 ml) se nechá reagovat se směsí HCl a 1,4-dioxanu (4M, 1 ml, 1 mmol). Po 3 hodinovém zahřívání při refluxu se směs koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá hygroskopický olej, který se nanese na silikagel a eluuje směsí CH₂Cl₂:EtOH:NH₄OH (96:3:0,5), čímž se získá volná báze (70 mg), která se ve směsi ethylacetátu (8 ml) a methanolu (1 ml) nechá po kapkách reagovat s roztokem kyseliny fumarové (34 mg, 1 ekv.) v methanolu (1,2 ml). Roztok se zředí diethyletherem a krystalizuje. Směs se filtruje a filtrační koláč suší za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (50 mg, 31% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,06 (t, J=7 Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,99 (t, J=7 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,68 (t, J=3 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 248 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₄H₂₁N₃O•0,5 C₄H₄O₄: C, 62,93; H, 7,59; N, 13,76. Zjištěno: C, 62,81; H, 7,57; N, 13,99.

35

Příklad 10

40

cis-2-(6-chlor-5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 10A

45

3-brom-5-hydroxypyridin

3-(Benzyloxy)-5-brompyridin (15,0 g, 56,8 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (US 5 733 912), ve směsi 30% HBr a octové kyseliny (200 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Reakční směs se zředí diethyletherem (500 ml) a výsledná bílá pevná látka (12,9 g) se izoluje filtrací. Pevné látky v methanolu (300 ml) se nechají reagovat s koncentrovaným NH₄OH (50 ml). Po 12 hodinovém míchání při pokojové teplotě se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (9,8 g, 89 %). MS (DCI/NH₃) *m/z* 174/176 (M+H)⁺.

55

Příklad 10B

5-brom-2-chlor-3-hydroxypyridin

5

Produkt podle příkladu 10A (9,8 g, 56,3 mmol) se nechá reagovat s vodným roztokem NaOCl (35 ml 10% roztoku), vodou (100 ml) a NaOH (2,40 g, 100 mmol). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin, zhasí kyselinou octovou (5 ml) a pak extrahuje ethylacetátem (500 ml). Organická fáze se suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na SiO₂ (3% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žluté pevné látky (11,20 g, 96 %). MS (DCI/NH₃) m/z 208, 210 (M+H)⁺.

10

Příklad 10C

15

5-brom-2-chlor-3-methoxypyridin

Suspenze hydridu sodného (181 mg, 7,5 mmol) v suchém DMF (30 ml) a diethyletheru (6 ml) se nechá reagovat s produktem podle příkladu 10B (1,2 g, 5,8 mmol) v diethyletheru (5 ml). Po hodinovém míchání při pokojové teplotě 30 minut se reakční směs nechá reagovat s roztokem jodmethanu (1,06 g, 7,5 mmol) v diethyletheru (3 ml) a v míchání se pokračuje o 30 minut déle. Reakce se zhasí vodou (20 ml), extrahuje diethyletherem (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na SiO₂ (ethylacetát/hexan, 1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje (0,83 g, 65% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 222/224/226 (M+H)⁺.

25

Příklad 10D

30

tert-butyl-*cis*-5-(6-chlor-5-methoxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1D (864 mg, 4,1 mmol) a produkt podle příkladu 10C (1,0 g, 4,5 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (480 mg, 34% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 354/356 (M+H)⁺.

35

Příklad 10E

40

cis-2-(6-chlor-5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 10D (480 mg, 1,36 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 5B, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (325 mg, 73%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,28 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,96 (d, J=3 Hz, 1H), 7,47 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 254/256 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆N₃OCl•2HCl: C, 44,12; H, 5,55; N, 12,86. Zjištěno: C, 44,01; H, 5,69; N, 12,72.

45

Příklad 11

50

cis-2-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 11A

5-brom-2-hydroxy-3-methylpyridin

5

2-Amino-5-brom-3-methylpyridin (5,0 g, 26,7 mmol) v 2,6M H₂SO₄ (70 ml) se nechá reagovat s dusitanem sodným (5,0 g, 72,5 mmol) ve vodě (10 ml) po kapkách při teplotě 0 °C. Směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu a míchá po dobu 1,5 hodiny. Směs se filtruje a filtrační koláč promyje studenou vodou. Filtrační koláč se rozpustí v dichlormethanu (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina (4,2 g, 84% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 188/190 (M+H)⁺.

10

Příklad 11B

15

5-brom-2-chlor-3-methylpyridin

Produkt podle příkladu 11A (4,1 g, 221,8 mmol) v DMF (40 ml) se nechá reagovat s oxid-chloridem fosforečným (10 g, 65,4 mmol) po kapkách při teplotě 0 °C. Po 2 hodinách zahřívání při teplotě 120 °C se směs ochladí a nalije do směsi ledu a vody. Směs se zalkalizuje NH₄OH, filtruje a filtrační koláč promyje ledovou vodou. Vzniklá pevná látka se rozpustí v dichlormethanu (100 ml), promyje solankou, suší (MgSO₄), roztok se filtruje přes vrstvu silikagelu s dichlormethanem a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (3,48 g, 78% výtěžek): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,39 (s, 3H), 7,70 (m, 1H), 8,31 (d, J=3 Hz, 1H).

25

Příklad 11C

tert-butyl-*cis*-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-1-karboxylát

30

Produkt podle příkladu 1D (320 mg, 1,5 mmol) a produkt podle příkladu 11B (340 mg, 1,7 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (190 mg, 37% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 338/340 (M+H)⁺.

35

Příklad 11D

cis-2-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

40

Produkt podle příkladu 11C (190 mg, 0,56 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 8C, čímž se získá, po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a methanolu, požadovaná sloučenina (135 mg, 77% výtěžek), ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,42 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,78 (br d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 338/340 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆N₃Cl·2 HCl: C, 46,40; H, 5,84; N, 13,53. Zjištěno: C, 46,55; H, 5,93; N, 13,54.

45

Příklad 12

50

cis-2-[5-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-pyridyl]oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 12A

3-brom-5-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin

5

2,2,2-Trifluorethanol a 3,5-dibrompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 7A s výjimkou toho, že doba zahřívání se prodlouží na 20 hodin při 100 °C. Reakce se zhasí nalitím do směsi ledu a vody, extrahuje ethyletherem a koncentruje. Zbytek se čistí na silikagelu (hexan:ethylacetát, 8:2), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje (70% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 256/258 (M+H)⁺.

10

Příklad 12B

15

tert-butyl-*cis*-5-[5-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-pyridyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 1D (300 mg, 1,4 mmol) a produkt podle příkladu 12A (397 mg, 1,5 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (480 mg, 88% výtěžek).

20

Příklad 12C

25

cis-2-[5-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-pyridyl]oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 12B (480 mg, 1,24 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 8C, čímž se získá, po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a methanolu, požadovaná sloučenina (240 mg, 54% výtěžek). Teplota tání 233 až 234 °C (dec); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,32 (m, 4H), 3,63 (m, 6H), 4,85 (q, J=8 Hz, 2H), 7,34 (t, J=3 Hz, 1H), 7,89 (d, J=3 Hz, 1H), 7,97 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₆N₃OF₃•2HCl: C, 43,35; H, 5,04; N, 11,67. Zjištěno: C, 43,27; H, 5,23; N, 11,46.

30

35

Příklad 13

cis-5-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

40

Příklad 13A

cis-1-benzyl-5-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

45

cis-1-Benzyl-oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol (500 mg, 2,48 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (US 5 071 999), a 2-chlor-5-jodpyridin (643 mg, 2,69 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron Lett.*, (1993), 34, 7 493–7 496), se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hnědé pevné látky (508 mg, 65% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 314, 316 (M+H)⁺.

Příklad 13B

cis-7-(6-chlor-3-pyridyl)-2,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan

5

Produkt podle příkladu 13A (506 mg, 1,62 mmol) v chloroformu (10 ml) se nechá reagovat s 1-chlorethylchloroformiátem (Aldrich; 1,35 ml, 12,5 mmol) při pokojové teplotě po dobu 15 minut a pak zahřívá při refluxu po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se
 10 míchá s methanolem (10 ml) po dobu 60 hodin. Po koncentraci roztoku za sníženého tlaku se zbytek čistí chromatografií (SiO₂, 95:5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě oleje, který stáním ztuhne (222 mg, 61 % výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 224,226 (M+H)⁺.

15 Příklad 13C

cis-5-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 13B (202 mg, 0,906 mmol) se nechá reagovat s roztokem HCl v 1,4-dioxanu (Aldrich; 4 M, 240 µl, 0,96 mmol) podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná
 20 sloučenina ve formě bílé pevné látky (151 mg, 64% výtěžek), ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 3,37 (m, 6H), 3,86 (d, J=12 Hz, 1H), 4,42 (t, J=6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J=9 Hz, 1H), 7,83 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 224, 226 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•HCl: C, 50,78; H, 5,81; N, 16,15. Zjištěno: C, 50,73; H, 5,86;
 25 N, 16,12.

Příklad 14

30 (3*aR*,6*aR*)-5-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 14A

35 ethyl-{[(1*R*)-1-fenylethyl]amino}acetát

Ethyl-bromacetát (4,14 g; 24,8 mmol) se nechá reagovat s (*R*)-α-methylbenzylaminem (3 g, 24,8 mmol) a ethyldiizopropylaminem (3,2 g; 24,8 mmol) v toluenu (100 ml). Po 18 hodinovém
 40 zahřívání při refluxu se směs ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií (SiO₂, 20% ethylacetát/pentanu), čímž se získá požadovaná sloučenina (3,2 g, 63% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 208 (M+H)⁺.

Příklad 14B

45

{[(1*R*)-1-fenylethyl]amino}octová kyselina

Produkt podle příkladu 14A (4,5 g; 15,6 mmol) ve vodě (100 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 18 hodin. Směs se ochladí na teplotu 30 °C a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná
 50 sloučeniny ve formě bílé pevné látky (2,7 g; 80% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 180 (M+H)⁺.

Příklad 14C

ethyl-*cis*-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 14B (27,5 g, 154 mmol) a ethylallyl-(2-oxoethyl)karbamát (26,3 g, 154 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (US 5 071 999), v toluenu (500 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 17 hodin. Rozpouštědlo se odpařuje za sníženého tlaku, čímž se získá surový produkt (45 g) téměř jako směs diastereoizomerů (1:1), které se izolují zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu v mobilní fázi 30% ethylacetátu v pentanu.

Rychlejší diastereomer se získá jako tuhý sirup ($R_f=0,42$, pentan:ethylacetát (3:7) 17 g, 38% výtěžek). Absolutní konfigurace se stanoví (*R*, *R*) rentgenovou difrakcí podle způsobu z příkladu 14E. MS (DCI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺.

Pomalejší diastereomer se získá jako tuhý sirup ($R_f = 0,21$, pentan:ethylacetát (3:7) 17,8 g, 40% výtěžek). Absolutní konfigurace se stanoví (*S*, *S*) rentgenovou difrakcí podle způsobu z příkladu 15B. MS (DCI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺.

Příklad 14D

(3*aR*,6*aR*)-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Rychlejší diastereomer podle příkladu 14C (17 g, 59,0 mmol) v kyselině chlorovodíkové (12*N*, 200 ml) se zahřívá v olejové lázni při teplotě 120 °C po dobu 20 hodin. Směs se ochladí na teplotu 20 °C a koncentruje za sníženého tlaku k odstranění přebytku HCl. Zbytek se vytřepá v 10% Na₂CO₃ (100 ml) a extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Organické vrstvy se spojí, promyjí solankou, suší (Na₂CO₃) a koncentrují. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, eluuje směsí CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH; 90:10:1), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě nahnědlého oleje (11,4 g, 89% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 217 (M+H)⁺.

Příklad 14E

(3*aR*,6*aR*)-5-[(4-nitrofenyl)sulfonyl]-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 14D se zpracovává podle způsobu z příkladu 15B, čímž se získá požadovaná sloučenina. Absolutní konfigurace se stanoví (*R*, *R*) rentgenovou strukturní analýzou podle způsobu z příkladu 15B.

Příklad 14F

(3*aR*,6*aR*)-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]-5-(trifluoracetyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 14D (11,3 g, 52 mmol) a triethylamin (6,8 g, 68 mmol) v bezvodém THF (200 ml) při teplotě 0 až 5 °C se nechá po kapkách reagovat s anhydridem trifluoroctové kyseliny (25,2 g, 63 mmol). Reakční směs se přes noc nechá ohřát na pokojovou teplotu. THF se odstraní za sníženého tlaku a odstraní CH₂Cl₂ (200 ml). Methylenchlorid se promyje solankou, suší (MgSO₄) a koncentruje. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, mobilní fázi 5 až 15% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žlutého oleje (13,7 g, 84% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 313 (M+H)⁺.

Příklad 14G

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(trifluoracetyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

- 5 Produkt podle příkladu 14F (11,2 g; 35,8 mmol) a di-*tert*-butyl-dikarbonát (8,58 g, 39,4 mmol) v methanolu (400 ml) se nechá reagovat s 10% Pd/C (0,6 g). Směs se míchá pod atmosférou vodíku (405,3 kPa) při teplotě 25 °C po dobu 18 hodin. Po filtraci se roztok koncentruje za sníženého tlaku a zbytek čistí chromatografií (SiO₂, 2:1 ethylacetát:hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě krystalické pevné látky (9,88 g, 89% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 326 (M+NH₄)⁺.
- 10

Příklad 14H

- 15 *tert*-butyl-(3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 14G (9,88 g, 32 mmol) v methanolu (200 ml) a vodě (40 ml) se nechá reagovat s pevným uhlíčitánem draselným (4,86 g; 35 mmol). Po 18 hodinovém míchání při teplotě 20 °C se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropuje ethylacetátem (2 x 50 ml) a nakonec toluenem (100 ml). Suchý prášek se míchá ve směsi 20% MeOH v CH₂Cl₂ (100 ml), filtruje a filtrační koláč se promyje směsí 20% MeOH v CH₂Cl₂ (100 ml). Filtrát se koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky. MS (DCI/NH₃) *m/z* 213 (M+H)⁺.

20

25

Příklad 14I

- tert*-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(6-chlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát
- 30 Produkt podle příkladu 14H (2 g, 4,9 mmol) a 2-chlor-5-jodpyridin (1,55 g, 6,5 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E s výjimkou toho, že se použije větší množství *tert*-butoxidu sodného (1,24 g, 12,9 mmol). Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, 20% ethylacetát v pentanu), čímž se získá požadovaná sloučenina (600 mg, 38% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 324/326 (M+H)⁺.

35

Příklad 14J

(3*aR*,6*aR*)-5-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

- 40 Produkt podle příkladu 14I (211 mg, 0,65 mmol) v ethanolu (5 ml) se nechá reagovat s HCl v 1,4-dioxanu (4M, 2 ml, 8 mmol). Po 4hodinovém míchání při pokojové teplotě se roztok koncentruje za sníženého tlaku a zbytek krystalizuje ze směsi ethanolu a ethylacetátu (1:5), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (165 mg, 85% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,4 (m, 6H), 3,89 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, J=6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=9 Hz, 1H), 7,9 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 224/226 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•2HCl: C, 44,48; H, 5,39; N, 14,15. Zjištěno: C, 44,18; H, 5,35; N, 14,05.
- 45

50 Příklad 15

(3*aS*,6*aS*)-5-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 15A

(3a*S*,6a*S*)-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Pomalejší diastereomer podle příkladu 14C se zpracovává podle způsobu z příkladu 14D, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě nahnědlého oleje (11,3 g, 76% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 217 (M+H)⁺.

Příklad 15B

(3a*S*,6a*S*)-5-[(4-nitrofenyl)sulfonyl]-1-(1*R*)-1-fenylethyl]oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 15A (148 mg, 0,68 mmol) a triethylamin (0,15 ml, 1,08 mmol) v dichlormethanu (5 ml) při teplotě 0 °C se nechá reagovat s 4-nitrobenzensulfonylchloridem (166 mg, 0,75 mmol) v dichlormethanu (2 ml) v průběhu 1 minuty. Reakční směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu. Po 1 hodině se směs zředí dichlormethanem (20 ml) a promyje 5% NaHCO₃ (10 ml), solankou (10 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (270 mg, 98 %). Vhodné monokrystaly pro rentgenostrukturní analýzu se získají pomalým odpařováním z ethylacetátového roztoku. Data: mol. hm. = 401,48, C₂₆H₂₃N₃O₄S, rozměry krystalu 0,60 x 0,10 x 0,10 mm, orthorhombická, P2₁2₁2₁ (#19), *a* = 0,54031 (5), *b* = 1,6168 (2), *c* = 2,2687 (2) nm, *V* = 1,9818 (3) nm³, *Z* = 4, *D*_{vyp} = 1,345 g/cm⁻³. Krystalografická data byla získána při Mo K α záření (*λ* = 0,71069). Doladění struktury bylo provedeno metodou nejmenších čtverců s plnou maticí 253 parametrů na 2005 reflexů s *I* > 3,00 σ (*I*), čímž se získá *R* = 0,117, *R*_w = 0,123.

Příklad 15C

(3a*S*,6a*S*)-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]-5-(trifluoracetyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 15A (11,3 g, 52 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 14F, čímž se získá požadovaná sloučenina (11,2 g, 69% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 313 (M+H)⁺.

Příklad 15D

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-5-(trifluoracetyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 15C se zpracovává podle způsobu z příkladu 14G, čímž se získá požadovaná sloučenina (97% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 326 (M+NH₄)⁺.

Příklad 15E

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 15D se zpracovává podle způsobu z příkladu 14H, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 15F

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-5-(6-chlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)karboxylát

5

Produkt podle příkladu 15E se zpracovává podle způsobu z příkladu 14I, čímž se získá požadovaná sloučenina (49% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 324/326 (M+H)⁺.

10 Příklad 15G

(3a*S*,6a*S*)-5-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

15

Produkt podle příkladu 15F se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (45% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,4 (m, 6H), 3,89 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,45 (t, *J*=6 Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,9 (d, *J*=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 224 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•1,7 HCl: C, 46,19; H, 5,59; N, 14,69. Zjištěno: C, 46,27; H, 5,66; N, 14,70.

20

Příklad 16

cis-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

25

Příklad 16A

tert-butyl-*cis*-1-(6-chlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

30

tert-Butyl-*cis*-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát (550 mg, 2,60 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (US 5 071 999), a 2-chlor-5-jodpyridin (660 mg, 2,76 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron Lett.*, (1993), 34, 7493-7496), se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hnědé pěny (750 mg, 89% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 324, 326 (M+H)⁺.

35

Příklad 16B

cis-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

40

Produkt podle příkladu 16A (745 mg, 2,31 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se ochladí na teplotu 0 °C a nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (10 ml). Směs se míchá po dobu 5 minut, nechá ohřát na pokojovou teplotu a míchá po dobu 2 hodin. Směs se odpařuje za sníženého tlaku a zbytek čistí chromatografií (SiO₂, 95:5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (384 mg, 74% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 224,226 (M+H)⁺.

45

Příklad 16C

cis-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

50

Produkt podle příkladu 16B (368 mg, 1,65 mmol) se nechá reagovat s roztokem HCl v 1,4-dioxanu (Aldrich; 4*M*, 0,43 ml, 1,72 mmol) podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (300 mg, 70% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,02 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 4,41 (td, *J*=6,2 Hz, 1H),

55

7,14 (dd, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 224, 226 ($M+H$)⁺; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\cdot\text{HCl}$: C, 50,78; H, 5,81; N, 16,15. Zjištěno: C, 50,88; H, 5,78; N, 16,08.

Příklad 17

cis-1-(6-chlor-3-pyridyl)-5-methyloktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 16C (114 mg, 0,44 mmol) v methanolu (3 ml) se ochladí na teplotu 0 °C a nechá reagovat s kyanotrihydridoboritanem sodným (70 mg, 1,1 mmol) a formalinem (3 ml, 36 mmol). Po 16 hodinovém míchání při pokojové teplotě se reakce zhasí vodným roztokem uhličitanu sodného a extrahuje do dichlormethanu (3 x 10 ml). Organické extrakty se spojí a suší nad uhličitánem draselným. Zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , 95:5:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH), čímž se získá volná báze požadované sloučeniny (80 mg, 77% výtěžek). Volná báze se pak nechá reagovat s roztokem HCl v 1,4-dioxanu (4M, 88 μl , 0,35 mmol) podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (70 mg, 75% výtěžek). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,04 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,30–3,80 (brn, 7H), 4,43 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 238, 240 ($M+H$)⁺; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\cdot\text{HCl}$: C, 52,57; H, 6,25; N, 15,33. Zjištěno: C, 52,59; H, 6,29; N, 15,26.

Příklad 18

bis(4-methylbenzensulfonát) (1*R*,5*R*)-2-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

Příklad 18A

(2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxykarbonyl)-3-hydroxy-2-pyrrolidinkarboxylová kyselina

Trans-3-hydroxy-(*L*)-prolin (10,0 g, 76,3 mmol) v THF (50 ml) se nechá reagovat s hydroxidem sodným (3,36 g, 84 mmol) ve vodě (34 ml) při pokojové teplotě. Po 10 minutách míchání se směs nechá po částech reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (16,63 g, 76,3 mmol). Po 10 hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs koncentruje za sníženého tlaku, okyselí na pH 2 až 3 nasyceným roztokem KHSO_4 (vodný) a extrahuje ethylacetátem (2x200 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí solankou (2x30 ml) a koncentrují, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (12,3 g, 70 %). Teplota tání 156 až 157 °C.

Příklad 18B

tert-butyl-(2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidinkarboxylát

Produkt podle příkladu 18A (7,73 g, 33,5 mmol) v suchém THF (100 ml) se nechá po kapkách po dobu 10 minut reagovat s komplexem boran-methylsulfidu (10M v THF, 7,4 ml, 74 mmol). Roztok se zahřívá při refluxu po dobu 1 hodiny, pak ochladí na teplotu 10 až 20 °C. Methanol se opatrně přidává při teplotě 10 až 20 °C, dokud nelze pozorovat zřetelné uvolňování vodíku. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a bílý zbytek se míchá s vodou (50 ml) po dobu 10 minut a pak extrahuje ethylacetátem (3x100 ml). Spojené extrakty se promyjí solankou (2 x 10 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (7,24 g, 99% výtěžek). ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,30 (m, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 218 ($M+H$).

Příklad 18C

tert-butyl-(2*R*,3*S*)-3-[(methylsulfonyl)oxy]-2-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-1-pyrrolidinkarboxylát

Produkt podle příkladu 18B (4,6 g, 21,12 mmol) a triethylamin (9,0 g, 89,0 mmol) v dichlormethanu (100 ml), 0 °C se nechá v průběhu 20 minut reagovat s methansulfonylchloridem (4,9 ml, 63,5 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se směs zhasí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se promyjí solankou (2 x 10 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, hexany:ethylacetát 60:40), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (4,6 g, 58% výtěžek). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,48 (br s, 9H), 2,28 (m, 2H), 3,05 (br s, 3H), 3,08 (br s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,20–4,44 (m, 3H), 5,20 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 374 (M+H)⁺, 391 (M+NH₄)⁺.

Příklad 18D

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-benzyl-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylát

Produkt podle příkladu 18C (4,5 g, 12 mmol) v bezvodém toluenu (100 ml) se nechá reagovat s benzylaminem (7,7 g, 36 mmol) a zahřívá při refluxu po dobu 20 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs odfiltruje a filtrát koncentruje. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, hexany:ethylacetát 40:60), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (2,4 g, 70% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,46 (s, 4,5H), 1,48 (s, 4,5H), 1,60 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,60–3,75 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,20–7,42 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺.

Příklad 18E

(1*R*,5*R*)-6-benzyl-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 18D (1,00 g, 3,4 mmol) v ethanolu (10 ml) se nechá reagovat s 12M HCl (1 ml) a zahřívá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs koncentruje za sníženého tlaku a pak azeotropuje z izopropylacetátu. Zbytek se čistí by rekrytalizací ze směsi izopropylacetátu a heptanu (1:1), čímž se získá bílá pevná látka (0,74 g, 84% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,20 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,76 (m, 3H), 5,10 (m, 1H), 7,40–7,60 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 189 (M+H)⁺.

Příklad 18F

(1*R*,5*R*)-6-benzyl-2-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 18E (260 mg, 1,0 mmol) a 3-brompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E s výjimkou toho, že k neutralizaci soli se použije větší množství *tert*-butoxidu sodného (384 mg, 4,0 mmol). Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,26 g, 98% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,50–3,80 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 7,00–7,60 (m, 9H); MS (DCI/NH₃) m/z 266 (M+H)⁺.

Příklad 18G

bis(4-methylbensulfonát) (1*R*,5*R*)-2-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

- 5 Produkt podle příkladu 18F (0,26 g, 0,98 mmol) v ethanolu (10 ml) se nechá reagovat s 10% Pd/C (0,13 g) pod atmosférou vodíku při teplotě 50 °C po dobu 16 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs filtruje přes křemelinu za promytí ethanolom (2 x 10 ml). Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a hnědý zbytek v izopropylalkoholu (10 ml) se nechá reagovat s monohydrátem 4-methylbensulfonové kyseliny (558 mg, 2,94 mmol). Směs se zahřívá, dokud se pevné látky nerozpustí, následně se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a míchá po dobu 10 hodin. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (180 mg, 44% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,40 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,70 (dd, J=11, 8,3, 0 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,46 (dd, J=11,8, 5,5 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,30 (t, 6,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Hz, 4H), 6,98 (br d, J=8,0 Hz, 4H), 7,84 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,22 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 176 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₃N₃•2 TsOH: C, 54,71; H, 5,70; N, 7,98. Zjištěno: C, 55,20; H, 5,51; N, 7,58.

Příklad 19

- 20 bis(4-methylbensulfonát) (1*R*,5*R*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

Příklad 19A

- 25 *tert*-butyl-(1*R*,5*R*)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylát

- 30 Produkt podle příkladu 18D (1,25 g, 4,3 mmol) v ethanolu (25 ml) se nechá reagovat s 10% Pd/C (0,25 g) pod atmosférou vodíku při teplotě 60 °C po dobu 16 hodin. Směs se filtruje přes křemelinu a promyje ethanolom (2 x 10 ml). Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (0,85 g, 99% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,46 (s, 4,5H), 1,48 (s, 4,5H), 1,60 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,60–3,75 (m, 3H), 3,98 (m, 0,5H), 4,20 (m, 0,5H), 7,20–7,42 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 199 (M+H)⁺.

Příklad 19B

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylát

- 40 Produkt podle příkladu 19A (200 mg, 1,0 mmol) a 2-chlor-5-jodpyridin (288 mg, 1,2 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron Lett.* (1993), 34, 7493–7496), se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,26 g, 84% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,95 (m, 1H), 2,20 (dd, J=13,5, 6,1 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,70 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,78 (br t, J=5,1 Hz, 1H), 45 6,90 (dd, J=8,4, 3,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 310/312 (M+H)⁺.

Příklad 19C

- 50 bis(4-methylbensulfonát) (1*R*,5*R*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

- 55 Produkt podle příkladu 19B (250 mg, 0,83 mmol) v ethanolu (10 ml) se nechá reagovat s monohydrátem 4-methylbensulfonové kyseliny (480 mg, 2,49 mmol). Směs se zahřívá při refluxu po dobu 2 hodin, ochladí na teplotu 25 °C a koncentruje za sníženého tlaku. Hnědý zbytek se

několikrát azeotropuje v izopropylacetátu (10 ml) a pak krystalizuje ze směsi izopropylacetátu a heptanu (1:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,17 g, 37% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,00 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,45 (dd, J=14,5, 6,0 Hz, 1H), 3,65–3,80 (m, 2H), 3,98 (d, J=9,8, 2,2 Hz, 1H), 4,15 (dd, J=10,2, 2,3 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Hz, 4H), 7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 4H); MS (DCI/NH₃) m/z 210/212 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂N₃Cl·2TsOH: C, 52,02; H, 5,09; N, 7,58. Zjištěno: C, 52,00; H, 5,27; N, 7,45.

10 Příklad 20

bis(4-methylbenzensulfonát) (1*R*,5*R*)-6-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

15 Příklad 20A

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylát

Produkt podle příkladu 19A (200 mg, 1,0 mmol) a 3-brompyridin (190 mg, 1,2 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,27 g, 99% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,50 (s, 9H), 1,95 (m, 1H), 2,20 (dd, J=13,0, 6,1 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,70 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,78 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,22 (ddd, J=8,5, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=4,7, 0,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺.

25

Příklad 20B

bis(4-methylbenzensulfonát) (1*R*,5*R*)-6-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

30

Produkt podle příkladu 20A se zpracovává podle způsobu z příkladu 19C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,32 g, 62% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,10 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,50 (dd, J=14,7, 6,0 Hz, 1H), 3,65–3,85 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,10 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Hz, 4H), 7,70 (dd, J=8,0, 1,8 Hz, 4H), 7,82 (m, 2H), 8,12 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 176 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₃N₃·2TsOH: C, 55,47; H, 5,63. Zjištěno: C, 55,81; H, 5,61.

35

Příklad 22

40

cis-6-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-dihydrochlorid

Příklad 22A

45

tert-butyl-*cis*-6-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-1-karboxylát

50

tert-Butyl-*cis*-oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-1-karboxylát (374 mg, 1,65 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (EP 0603887 A2) a 5-brom-2-chlorpyridin (314 mg, 1,65 mmol), připravený podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron Lett.*, (1998), 39, 2 059–2 062) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (273 mg, 49% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 338/340 (M+H)⁺.

Příklad 22B

cis-6-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 22A v methanolu (1 ml) se nechá reagovat s roztokem HCl v etheru (1N, 4 ml, 4 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin a pak koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se krystalizuje ze směsi ethanolu a diethyletheru, čímž se získá požadovaná sloučenina (191 mg, 76% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,85 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,32–3,58 (m, 4H), 3,70 (dd, J=12, 5 Hz, 1H), 3,98 (t, J=5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J=9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 238/240 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆ClN₃•2,1HCl: C, 45,86; H, 5,80; N, 13,37. Zjištěno: C, 45,53; H, 6,10; N, 12,99.

Příklad 23

cis-6-(3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-dihydrochlorid

Příklad 23A

tert-butyl-*cis*-6-(3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-1-karboxylát

Produkt podle příkladu 22A (232 mg, 1,03 mmol) a 3-brompyridin (162 mg, 1,03 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (220 mg, 70% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 304 (M+H)⁺.

Příklad 23B

cis-6-(3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 23A v methanolu (1 ml) se nechá reagovat s roztokem HCl v etheru (1N, 4 ml, 4 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin a pak koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se krystalizuje ze směsi ethanolu a diethyletheru, čímž se získá požadovaná sloučenina (169 mg, 83% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,88 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,34–3,70 (m, 4H), 3,83 (dd, J=12, 5 Hz, 1H), 4,06 (t, J=5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=9,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=5 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₇N₃•2,1 HCl: C, 51,50; H, 6,88; N, 15,02. Zjištěno: C, 51,25; H, 6,71; N, 14,91.

Příklad 24

(3*aR*,6*aR*)-5-(5,6-dichlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Příklad 24A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(5,6-dichlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2H)karboxylát

Produkt podle příkladu 14H a 2,3-dichlor-5-jodpyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (US 5 733 912), se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina v 42% výtěžek; MS (DCI/NH₃) *m/z* 358/360/362 (M+H)⁺.

Příklad 24B

(3*aR*,6*aR*)-5-(5,6-dichlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 24A se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (65% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,35 (m, 6H), 3,82 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J=6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=3 Hz, 1H), 7,8 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 258/260/262 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₃Cl₂N₃·HCl·0,5 H₂O: C, 43,47; H, 4,93; N, 13,83. Zjištěno: C, 43,82; H, 4,86; N, 13,99.

Příklad 25

(3*aS*,6*aS*)-5-(5,6-dichlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Příklad 25A

tert-butyl-(3*aS*,6*aS*)-5-(5,6-dichlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2H)-karboxylát

Produkt podle příkladu 15E a 2,3-dichlor-5-jodpyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (US 5 773 912), se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1 (41% výtěžek), čímž se získá požadovaná sloučenina. MS (DCI/NH₃) *m/z* 358/360/362 (M+H)⁺.

Příklad 25B

(3*aS*,6*aS*)-5-(5,6-dichlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 25A se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (78% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,36 (m, 6H), 3,85 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J=6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=3 Hz, 1H), 7,8 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 258/260/262 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₃Cl₂N₃·HCl: C, 44,79; H, 4,75; N, 14,25. Zjištěno: C, 44,76; H, 4,79; N, 14,24.

Příklad 26

(3*aS*,6*aS*)-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Příklad 26A

5 *tert*-butyl-(3*aS*,6*aS*)-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 15E a 5-brom-2-chlor-3-methylpyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (41 % výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 338/340 (M+H)⁺.
10

Příklad 26B

15 (3*aS*,6*aS*)-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 26A se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (42% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,45 (m, 6H), 3,95 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, J=6 Hz, 1H), 7,55 (d, J=3 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 238/240 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆ClN₃•1,8 HCl: C, 47,146; H, 5,93; N, 13,84. Zjištěno: C, 47,24; H, 5,91; N, 13,69.
20

Příklad 27

25 (3*aR*,6*aR*)-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Příklad 27A

30 *tert*-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 14H a 5-brom-2-chlor-3-methylpyridin se zpracovává podle způsobu z příkladu 1, čímž se získá požadovaná sloučenina (24% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 338/340 (M+H)⁺.
35

Příklad 27B

40 (3*aR*,6*aR*)-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-hydrochlorid

Produkt podle příkladu 27A se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (40% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,45 (m, 6H), 3,92 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, J=6 Hz, 1H), 7,52 (d, J=3 Hz, 1H), 7,82 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 238/240 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆ClN₃•1,75 HCl: C, 47,74; H, 5,96; N, 13,92. Zjištěno: C, 47,57; H, 5,89; N, 13,62.
45

Příklad 28

50

(3*aR*,6*aR*)-5-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 28A

tert-butyl-(3a*R*,6a*R*)-5-(3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

5 Produkt podle příkladu 14H (800 mg, 1,96 mmol) a 3-brompyridin (400 mg, 2,5 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E (s modifikací: použijí se 2,1 ekviv. *tert*-butoxidu sodného (390 mg, 4,1 mmol)). Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, 4% MeOH v CH₂Cl₂), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (400 mg, 70 %). MS (DCI/NH₃) *m/z* 290 (M+H)⁺.
10

Příklad 28B

15 (3a*R*,6a*R*)-5-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 28A (400 mg, 1,38 mmol) v ethanolu (3 ml) se nechá reagovat se směsí HCl a 1,4-dioxanu (4M, 4 ml). Po 2 hodinovém míchání při teplotě 20 °C se směs koncentruje za sníženého tlaku. Žlutý olejovitý zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 90:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), čímž se získá volná báze ve formě světlého oleje (208 mg). Volná báze v ethanolu (3 ml) se nechá reagovat se směsí HCl a 1,4-dioxanu (4M, 3 ml). Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku, a tím se získá světle žlutá pevná látka, která se krystalizuje ze směsi ethanolu a ethylacetátu (1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hygroskopické bělavé pevné látky (253 mg, 70% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,11 (m, 1H), 2,40 (dq, J=14,8 Hz, 1H), 3,4 (m, 3H), 3,53 (dd, J=8,5 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,71 (dd, J=12,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=12,2 Hz, 1H), 4,52 (br t, J=7 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,18 (br s, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃•2HCl•0,2 H₂O C, 49,71; H, 6,60; N, 15,81. Zjištěno: C, 49,80; H, 6,59; N, 15,64.
20
25
30

Příklad 29

(3a*R*,6a*R*)-5-(5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

35 Příklad 29A

tert-butyl-(3a*R*,6a*R*)-5-(5-methoxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

40 Produkt podle příkladu 14H (0,80 g, 1,96 mmol) a 3-brom-5-methoxypyridin (478 mg, 2,54 mmol) podle příkladu 7A se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E (s modifikací: použijí se 2,1 ekviv. *t*-butoxidu sodného (400 mg, 4,2 mmol)), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žlutého oleje (0,62 g, 100% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 290 (M+H)⁺.
45

Příklad 29B

(3a*R*,6a*R*)-5-(5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

50 Produkt podle příkladu 29A (620 mg, 1,96 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (10 ml). Po 2 hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs koncentruje za sníženého tlaku. Výsledný žlutý olej se čistí zrychlenou chromatografií (89:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), čímž se získá volná báze ve formě světlého oleje (210 mg). Volná báze se rozpustí v ethanolu (3 ml) a nechá reagovat s HCl v 1,4-dioxanu (4M, 3 ml, 12 mmol).
55

Po 30 minutovém míchání se směs koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se krystalizuje ze směsi ethanolu a ethylacetátu (3:1), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bělavé pevné látky (317 mg, 57% výtěžek). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,10 (m, 1H), 2,39 (dq, $J=13,7$ Hz, 1H), 3,35–3,45 (m, 3H), 3,52 (dd, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,96 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,49 (br t, $J=7$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,83 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2$ Hz, 1H); MS (DCI/NH_3) m/z 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}\cdot 2,6 \text{ HCl}$: C, 45,89; H, 6,29; N, 13,38. Zjištěno: C, 46,02; H, 6,23; N, 13,49.

10 Příklad 30

(3a*S*,6a*S*)-5-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4-methylbenzensulfonát

15 Příklad 30A

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-5-(3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 15E (0,71 g, 3,30 mmol) v toluenu (33 ml) se nechá reagovat s tris(dibenzylidenaceton)dipalladiem ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dostupný u Alfa Aesar) (61 mg, 0,10 mmol), 2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftylem (BINAP, dostupný u Strem Chemicals) (83 mg, 0,10 mmol), 3-brompyridinem (dostupný u Aldrich Chemical Co.) (0,58 g, 3,70 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (dostupný u Aldrich Chemical Co.) (0,54 g, 5,60 mmol). Po 16 hodinovém zahřívání při teplotě 80 °C se směs nalije do diethyletheru (100 ml), promyje solankou (100 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (0,87 g, 91 % výtěžek). MS (DCI/NH_3) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 Příklad 30B

(3a*S*,6a*S*)-5-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4-methylbenzensulfonát

Produkt podle příkladu 30A (0,87 g, 3,0 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (10 ml). Po hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\%$ NH_4OH), čímž se získá volná báze požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (0,45 g, 79% výtěžek). Sůl se vytvoří smícháním s 4-methylbenzensulfonovou kyselinou a krystalizací ze směsi ethanolu a ethylacetátu (1:7). Tímto způsobem se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1,98–2,11 (m, 1H), 2,38–2,42 (m, 1H), 3,25–3,41 (m, 5H), 3,50 (dd, $J=3,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J=3,0, 12,0$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J=2,0, 11,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=2,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=2,0, 5,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=3,0$ Hz, 1H); MS (DCI/NH_3) m/z 190 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\cdot 1,15 \text{ TsOH}$: C, 59,08; H, 6,30; N, 10,85. Zjištěno: C, 58,89; H, 6,41; N, 10,96.

45

Příklad 31

4-methylbenzensulfonát (3a*S*,6a*S*)-5-(5-brom-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu

50

Příklad 31A

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-5-(5-brom-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1-(2*H*)-karboxylát

5 Produkt podle příkladu 15E (0,56 g, 2,70 mmol) v toluenu (27 ml) se nechá reagovat s tris(dibenzylidenaceton)dipalladiem (Pd₂(dba)₃, dostupný u Alfa Aesar) (50 mg, 0,10 mmol), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylem (BINAP, dostupný u Strem Chemicals) (68 mg, 0,10 mmol), 3,5-dibrompyridinem (dostupný u Aldrich Chemical Co.) (0,69 g, 2,90 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (dostupný u Aldrich Chemical Co.) (0,44 g, 4,60 mmol). Po 16 hodinovém zahřívání při
10 teplotě 80 °C se reakční směs nalije do diethyletheru (100 ml), promyje solankou (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (0,47 g, 47% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 368/370 (M+H)⁺.

Příklad 31B

4-methylbenzensulfonát (3a*S*,6a*S*)-5-brom-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

20 Produkt podle příkladu 31A (0,47 g, 1,30 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (10 ml). Po hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 10% MeOH/CH₂Cl₂/1 % NH₄OH), čímž se
25 získá volná báze požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (0,32 g, 91% výtěžek). Sůl vznikne smícháním s 4-methylbenzensulfonovou kyselinou. Krystalizací ze směsi ethanolu a ethylacetátu (1:10) se získá požadovaná sloučenina ve formě světle hnědé pevné látky. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,98–2,14 (m, 1H), 2,30–2,42 (m, 1H), 3,25–3,52 (m, 6H), 3,85 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,43 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 268/270 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro
30 C₁₁H₁₄N₃Br•1,0 TsOH–1,0 EtOH: C, 49,38; H, 5,80; N, 8,64. Zjištěno: C, 49,60; H, 5,99; N, 8,83.

Příklad 32

35 4-methylbenzensulfonát (3a*S*,6a*S*)-5-(5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu

Příklad 32A

40 *tert*-butyl-(3a*S*,6a*S*)-5-(5-methoxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1-(2*H*)-karboxylát

45 Produkt podle příkladu 15E (0,549 g, 2,30 mmol) v toluenu (23 ml) se nechá reagovat s tris(dibenzylidenaceton)dipalladiem (Pd₂(dba)₃, dostupný u Alfa Aesar) (43 mg, 0,10 mmol), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylem (BINAP, dostupný u Strem Chemicals) (58 mg, 0,10 mmol), 3-brom-5-methoxypyridinem podle příkladu 7A (0,43 g, 2,30 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (dostupný u Aldrich Chemical Co.) (0,38 g, 3,90 mmol). Po 16 hodinovém zahřívání při teplotě
50 80 °C se směs nalije do diethyletheru (100 ml), promyje solankou (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (0,42 g, 57% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 320 (M+H)⁺.

Příklad 32B

4-methylbenzensulfonát (3a*S*,6a*S*)-5-(5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

- 5 Produkt podle příkladu 32A (0,47 g, 1,50 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se nechá reagovat s trifluor-
octovou kyselinou (10 ml). Po hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs koncentruje za
sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH), čímž se
10 získá volná báze požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (0,22 g, 63% výtěžek). Sůl
vznikne smícháním s 4-methylbenzensulfonovou kyselinou. Krystalizací ze směsi ethanolu
a ethylacetátu (1:10) se získá požadovaná sloučenina ve formě žluté pevné látky. ¹H NMR
(CD₃OD, 300 MHz) δ 2,09–2,12 (m, 1H), 2,30–2,42 (m, 1H), 3,32–3,55 (m, 6H), 3,85–3,93 (m,
4H), 4,43 (t, J=6,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=2,0 Hz, 1H);
MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₇N₃O•1,0 TsOH•1,0 H₂O: C, 55,73;
15 H, 6,65; N, 10,26. Zjištěno: C, 55,85; H, 6,89; N, 10,02.

Příklad 33

- 20 tris(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-3-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Příklad 33A

- 25 1-*terc*-butyl-4-ethyl-3-oxo-1,4-piperidindikarboxylát

- Ethyl-1-benzyl-3-oxopiperidin-4-karboxylát-hydrochlorid (24,16 g, 81,1 mmol) v ethanolu
(250 ml) se nechá reagovat s triethylaminem (11,3 ml, 81,1 mmol), di-*terc*-butyldikarbonátem
(18,6 g, 85,3 mmol) a 10% Pd/C (0,13 g). Po 1 hodinovém míchání pod atmosférou vodíku
30 (101,3 kPa) při teplotě 50 °C se směs nechá vychladnout na pokojovou teplotu a filtruje přes
křemelinu a promývá ethanolem (2 x 20 ml). Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se
nechá reagovat s diethyletherem (200 ml) a znovu filtruje a promývá diethyletherem (2 x 30 ml).
Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého
oleje (20,6 g, 94% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,32 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H),
35 2,32–2,26 (m, 3H), 3,5 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,0 (br s, 1H), 4,24 (q, J=6,9 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃)
m/z 272 (M+H)⁺, 289 (M+NH₄)⁺.

Příklad 33B

- 40 *terc*-butyl-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-1-piperidinkarboxylát

- Produkt podle příkladu 33A (10,84 g, 40 mmol) v methanolu (200 ml) se nechá pomalu v průbě-
hu 20 minut reagovat s tetrahydridoboritanem sodným (9,12 g, 240 mmol) při teplotě 0 až 10 °C.
45 Směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu a míchá po dobu 20 hodin. Směs se koncentruje za
sníženého tlaku, nechá reagovat s vodou (50 ml) a extrahuje chloroformem (2 x 100 ml). Orga-
nická fáze se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (8,0 g, 86%
výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,70–1,50 (m, 3H), 2,90–2,70 (m, 2H),
3,72–3,40 (m, 2H), 4,18–3,90 (m, 4H); MS (DCI/NH₃) m/z 232 (M+H)⁺.

50

Příklad 33C

tert-butyl-3-[(methylsulfonyl)oxy]-4-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-1-piperidinkarboxylát

5 Produkt podle příkladu 33B (8,0 g, 34,6 mmol) a triethylamin (14,0 g, 138,4 mmol) v dichlor-methanu (200 ml) se nechají reagovat s methansulfonylchloridem (6,7 ml, 86,5 mmol) při teplotě 0 °C. Po míchání při pokojové teplotě přes noc se reakce zhasí nasyceným roztokem hydrogen-
10 uhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se pro-myjí solankou (2 x 10 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chro-matografií (SiO₂, hexany:ethylacetát, 50:50), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě
hnědého oleje (7,8 g, 58% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 2,10–2,30 (m, 1H), 3,08–3,20 (m, 6H), 3,90–4,60 (m, 7H); MS (DCI/NH₃) m/z 405 (M+NH₄)⁺.

15

Příklad 33D

tert-butyl-(*cis*)-8-benzyl-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

20 Produkt podle příkladu 33C (5,8 g, 15 mmol) v bezvodém toluenu (100 ml) se nechá reagovat s benzylaminem (4,8 g, 45 mmol). Po 20 hodinovém zahřívání při refluxu se směs nechá vychladnout na teplotu 25 °C a pak filtruje. Filtrát se koncentruje a zbytek čistí chromatografií (SiO₂, hexany:ethylacetát, 40:60), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hnědého oleje
(0,73 g, 15% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺.

25

Příklad 33E

4-methylbenzensulfonát (*cis*)-8-benzyl-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

30

Produkt podle příkladu 33D (0,30 g, 1,0 mmol) v ethanolu (10 ml) se nechá reagovat s mono-hydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (0,57 g, 3 mmol). Po 1 hodinovém zahřívání při
teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny se směs nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje
za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropuje z izopropylacetátu.

35

Příklad 33F

(*cis*)-8-benzyl-3-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

40

Produkt podle příkladu 33E a 3-brompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E
s výjimkou toho, že se použije větší množství *tert*-butoxidu sodného (384 mg, 4,0 mmol).
Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, hexany:ethylacetát, 20:80, R_f 0,2), čímž se získá požadova-
ná sloučenina (0,16 g, 57% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,04 (m, 2H), 2,56 (m, 1H),
45 3,00 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,70 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,55
(m, 1H), 3,70 (m, 1H), 7,04 (ddd, J=8,8, 3,0, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 5H),
7,80 (dd, J=4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 280 (M+H)⁺.

50

Příklad 33G

tris(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-3-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

55 Produkt podle příkladu 33F (150 mg, 0,54 mmol) v methanolu (10 ml) se nechá reagovat s mono-hydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (0,205 g, 1,08 mmol) a 10% Pd/C (0,15 g). Po

20 hodinovém míchání pod atmosférou vodíku (101,3 kPa) při teplotě 60 °C se směs nechá vychladnout na pokojovou teplotu a filtruje přes křemelinu a promývá ethanolem (2 x 10 ml). Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a hnědý zbytek azeotropuje z izopropanolu (10 ml). Získaná pevná látka se krystalizuje ze směsi izopropanolu a izopropylacetátu, čímž se získá požadovaná sloučenina (35,0 mg, výtěžek 9 %). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,10 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,40 (s, 9H), 3,20 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,70 (dd, J=11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,46 (dd, J=15,0, 3,0 Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Hz, 6H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 6H), 7,84 (dd, J=9,0, 5,7 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J=9,3, 3,3, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃•3 TsOH: C, 54,45; H, 5,57; N, 5,95. Zjištěno: C, 54,10; H, 5,79; N, 5,58.

Příklad 35

15 dihydrochlorid (3aR,6aR)-5-(5-ethynyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-hydrochloridu

Příklad 35A

20 *tert*-butyl-(3aR,6aR)-5-{5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3-pyridyl}hexahydropyrrolo[3,4-b]-pyrrol-1(2H)-karboxylát

25 Produkt podle příkladu 36A (980 mg, 2,66 mmol) se nechá reagovat s ethynyltrimethylsilanem (0,73 ml, 5,2 mmol) v suchém DMF (15 ml) v přítomnosti PdCl₂-(PH₃P)₂ (93,4 mg, 0,133 mmol), jodidu měďného (25,3 mg, 0,133 mmol) a triethylaminu (1,0 g, 9,9 mmol) při teplotě 56 až 60 °C po dobu 1 hodiny. Směs se zředí vodou a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Organické vrstvy se spojí, suší (MgSO₄), filtrují a filtrát odpařuje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexany, 1:9), čímž se získá požadovaná sloučenina (550 mg, 55% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 386 (M+H)⁺.

Příklad 35B

35 *tert*-butyl-(3aR,6aR)-5-(5-ethynyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-1(2H)-karboxylát

40 Produkt podle příkladu 35A (550 mg, 1,42 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (10 ml) se nechá reagovat s tetrabutylamonium-fluoridem (4 ml, 4 mmol, 1M roztok v tetrahydrofuranu) při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexany, 1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina (280 mg, 63% výtěžek).

Příklad 35C

dihydrochlorid (3aR,6aR)-5-(5-ethynyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-hydrochloridu

50 Produkt podle příkladu 35B (280 mg, 0,89 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (180 mg, 94% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,92 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,45 (t, J=6 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,18 (d, J=3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 214 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₅N₃•2HCl•0,25 H₂O: C, 53,64; H, 5,80; N, 14,14. Zjištěno: C, 53,53; H, 6,06; N, 14,36.

Příklad 36

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-brom-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 36A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(5-brom-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 14H (910 mg, 4,3 mmol) a 3,5-dibrompyridin (1,0 g, 4,3 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (520 mg, 33% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 370 (M+H)⁺.

Příklad 36B

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-brom-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 36A (210 mg, 0,57 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (169 mg, 87% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,92 (dd, *J*=12, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, *J*=6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 270 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄BrN₃•2HCl: C, 38,69; H, 4,69; N, 12,31. Zjištěno: C, 38,38; H, 4,73; N, 12,17.

Příklad 37

5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)nikotinonitril

Příklad 37A

3-brom-5-kyanopyridin

Chlorid fosforečný (5 ml) se přidá do 5-bromnikotinamidu (2 g, 10 mmol, Avocado Research Chemicals, Ltd.) a směs se zahřívá k mírnému refluxu po dobu 3 hodin. Směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu, nalije do ledu (100 g) a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se postupně promyjí vodným roztokem hydroxidu amonného a vody, suší (MgSO₄), filtrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát/hexan, 1:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (1,5 g, 82% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 184 (M+H)⁺.

Příklad 37B

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(5-kyano-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 14H (1,7 g, 8 mmol) a 3-brom-5-kyanopyridin (1,46 g, 8 mmol, podle příkladu 37A) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (600 mg, 24% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 315 (M+H)⁺.

Příklad 37C

5-((3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)nikotinonitril-fumarát

5 Produkt podle příkladu 37B (300 mg, 0,95 mmol) v ethanolu (8 ml) se nechá reagovat s 4N HCl v 1,4-dioxanu (2 ml, 8 mmol) po dobu 4 hodin. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:methanol:NH₄OH (vodný), 94:5:1), čímž se získá volná báze (100 mg, 42% výtěžek). Volná báze se rozpustí v 10% methanolu v diethyletheru (35 ml) a nechá reagovat s roztokem kyseliny fumarové (65 mg, 0,56 mmol) v 10% methanolu v diethyletheru (10 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin a precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (154 mg, 83% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,90 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, J=6 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 8,25 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 214 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₄N₄•C₄H₄O₄: C, 58,12; H, 5,44; N, 16,95. Zjištěno: C, 58,20; H, 5,49; N, 17,00.

Příklad 38

20 bis(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-3-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

Příklad 38A

25 benzyl-2,2-dimethoxyethylkarbamát

30 Benzyl-chloroformiát (231,3 g, 1,3 mol) se pomalu přidá do směsi dimethylacetalu aminoacetaldehydu (152,0 g, 1,3 mol) v toluenu (750 ml) a vodného roztoku NaOH (72,8 g, 1,82 mol; v 375 ml vody) při teplotě 10 až 20 °C. Po přidání se směs míchá při pokojové teplotě v průběhu 4 hodin. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou (2 x 100 ml) a koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě oleje (281,5 g, 90% výtěžek). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,33 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 6H), 4,37 (t, J=6,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,30 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 257 (M+NH₄)⁺, 340 (M+H)⁺.

35

Příklad 38B

40 Benzyl-allyl-(2,2-dimethoxyethyl)karbamát

45 Produkt podle příkladu 38A (281,0 g, 1,18 mol) v suchém toluenu (1,0 L) se nechá reagovat s práškovým KOH (291,2 g, 5,20 mol) a triethylbenzylamonium-chloridem (4,4 g, 0,02 mol). Pak se po kapkách po dobu 1 hodiny při teplotě 20 až 30 °C přidává roztok allylbromidu (188,7 g, 1,56 mol) v toluenu (300 ml). Směs se míchá přes noc při pokojové teplotě a pak se v průběhu 20 minut při teplotě 20 až 30 °C přidává voda (300 ml). Vrstvy se oddělí a vodná fáze extrahuje toluenem (2 x 300 ml). Organické fáze se spojí, promyje solankou (2 x 100 ml), suší (K₂CO₃), filtruje a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě oleje (315,6 g, 96% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,32 (s, 3H), 3,37 (m, 5H), 3,97 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 5,15 (m, 4H), 5,75 (m, 1H), 7,23 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 297 (M+NH₄)⁺, 280 (M+H)⁺.

50

Příklad 38C

Benzyl-allyl-(2-oxoethyl)karbamát

5

Produkt podle příkladu 38B (314,0 g, 1,125 mol) se nechá reagovat s kyselinou mravenčí (88%, 350 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 15 hodin. Většina kyseliny mravenčí se odstraní koncentrací za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C. Zbytek se extrahuje ethylacetátem (3 x 500 ml). Extrakty se spojí a promývají solankou, dokud není pH = 6 až 7. Organická fáze se koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žlutého oleje (260,0 g, 99% výtěžek). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,20 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,10 (m, 4H), 5,75 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 9,50 (d, J=6,4 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 234 (M+H)⁺.

15 Příklad 38D

Benzyl-allyl[2-(hydroxyimino)ethyl]karbamát

Produkt podle příkladu 38C (260 g, 1,115 mol) v acetonitrilu (1,5 L) se nechá reagovat s trihydrátem octanu sodného (170,6 g, 4,41 mol, v 0,71 l destilované vody) a hydrochloridem NH₂OH (98,0 g, 4,41 mol) pod atmosférou dusíku. Směs se míchá při pokojové teplotě v průběhu 20 hodin. Těkavé látky se odstraní za sníženého tlaku a zbytek extrahuje ethylacetátem (2 x 750 ml). Spojené organické fáze se promývají solankou, dokud není pH = 7. Organická fáze se koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě oleje (271 g, 98% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,94 (m, 2H), 3,98 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,30 (m, 4H), 5,60 (m, 1H), 7,40 (m, 5H). MS (DCI/NH₃) m/z 266 (M+NH₄)⁺, 249 (M+H)⁺.

Příklad 38E

30

benzyl-(*cis*)-3-amino-4-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinkarboxylát

Roztok produktu podle příkladu 38D (240 g, 0,97 mol) v xylenu (1,0 l) se zahřívá při teplotě refluxu pod atmosférou dusíku v průběhu 10 hodin. Výsledný hnědý roztok se ochladí na teplotu 10 až 15 °C a pod atmosférou dusíku se přidá kyselina octová (1,0 l). Pomalu se přidá zinkový prášek (100 g, 1,54 mol) a šedá směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Směs se filtruje a do filtrátu se přidá voda (1,0 l). Filtrát se míchá po dobu 10 minut a hnědá organická vrstva se oddělí. Vodná fáze se dobře promyje xylem (4 x 400 ml) a pak koncentruje za sníženého tlaku na objem přibližně 200 ml. Tento zbytek se alkalizuje na pH 9 až 10 opatrným přidáním nasyceného vodného roztoku Na₂CO₃. Precipitované bílé pevné látky se odstraní filtrací a filtrát se extrahuje CHCl₃ (3 x 600 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem Na₂CO₃ (2 x 50 ml) a suší nad bezvodým Na₂CO₃. Směs se filtruje přes malý sloupec křemeliny a filtrát se koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě světle žlutého oleje (145 g, 60% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,40 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,80–3,50 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 7,35 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 251 (M+H)⁺.

Příklad 38F

50 benzyl-(*cis*)-3-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]-4-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinkarboxylát

Produkt podle příkladu 38E (7,0 g, 28 mmol) v ethanolu (50 ml) se nechá reagovat s 5% roztokem NaOH (vodný) (10 ml) a di-*tert*-butyl-dikarbonátem (10,9 g, 50 mmol) při pokojové teplotě a míchá přes noc. Většina ethanolu se odstraní za sníženého tlaku a zbytek extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml). Extrakty se spojí, promyjí solankou (2 x 20 ml) a koncentrují. Zbytek se

čistí chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5, R_f 0,5), čímž se získá požadovaná sloučenina (7,5 g, 77% výtěžek). ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 1,50 (brs, 9H), 2,50 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,30 (m, 5H); MS (DCI/ NH_3) m/z 368 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Příklad 38G

benzyl-(*cis*)-3-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]-4-[[*(methylsulfonyl)oxy*]methyl]-1-pyrrolidin-
10 karboxylát

Produkt podle příkladu 38F (4,80 g, 13,17 mmol) v CH_2Cl_2 (60 ml) se nechá reagovat s triethylaminem (2,77 g, 27,4 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě 5 minut, zchladí na teplotu -10°C a pak nechá reagovat s methansulfonylchloridem (1,73 g, 15,1 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) po kapkách po dobu 10 minut. Výsledný hnědý roztok se míchá po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě a zhasí vodou (10 ml). Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje s CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (2 x 20 ml), suší nad Na_2SO_4 , filtrují a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě tmavě hnědého oleje (4,38 g, 75% výtěžek). ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 2,80 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,30 (m, 5H); MS (DCI/ NH_3) m/z 446 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 38H

25

benzyl-(*cis*)-3-amino-4-[[*(methylsulfonyl)oxy*]methyl]-1-pyrrolidinkarboxylát

Roztok produktu podle příkladu 38G (4,30 g, 10,0 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (5 ml) při pokojové teplotě v průběhu 1 hodiny. Směs se koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě tmavě hnědého oleje, který se použije přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 3,05 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,85–3,62 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,36 (m, 5H); MS (DCI/ NH_3) m/z 346 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

Příklad 38I

3-benzyl-(*cis*)-6-*tert*-butyl-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3,6-dikarboxylát

Produkt podle příkladu 38H v ethanolu (25 ml) se nechá reagovat s 5% vodným roztokem NaOH (–25 ml, pH > 10) při teplotě 60°C po dobu 10 hodin. Směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a pak se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (2,40 g, 11 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se těkavé látky odstraní za sníženého tlaku a vodný zbytek se extrahuje CHCl_3 (3 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (2 x 20 ml), koncentrují a zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5:1, R_f 0,5), čímž se získá požadovaná sloučenina (3,2 g, 96 % pro kroky 38H a 38I). ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 3,10 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,90 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,68 (dd, $J=6,3, 4,4$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,36 (m, 5H); MS (DCI/ NH_3) m/z 350 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45

Příklad 38J

tert-butyl-(*cis*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-6-karboxylát

5

Produkt podle příkladu 38I (2,3 g, 6,92 mmol) v methanolu (30 ml) se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí (0,23 g) a míchá při pokojové teplotě pod atmosférou vodíku (101,3 kPa) po dobu 10 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu a filtrát se koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (1,27 g, 92% výtěžek).
 10 ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,47 (dd, J=12,9, 3,7 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=12,2, 5,7 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,64 (dd, J=6,1, 3,8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) *m/z* 216 (M+N₄)⁺, 199 (M+H)⁺.

15 Příklad 38K

tert-butyl-(*cis*)-3-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-6-karboxylát

Produkt podle příkladu 38J (150 mg, 0,75 mmol) a 3-brompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (110 mg, 53% výtěžek), která se používá přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění. ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,50 (s, 9H), 2,88 (m, 1H), 3,00 (dd, J=10,2, 6,5 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,82 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,84 (dd, J=6,8, 4,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) *m/z* 293 (M+N₄)⁺, 276 (M+H)⁺.
 25

Příklad 38L

30 bis(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-3-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptanu

Produkt podle příkladu 38K (100 mg, 0,36 mmol) v ethanolu (10 ml) se nechá reagovat s monohydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (144 mg, 0,76 mmol) při teplotě 80 °C a míchá po dobu 6 hodin. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se zředí horkým methyl-*tert*-butyletherem (20 ml) a míchá při pokojové teplotě po dobu 10 hodin. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (140 mg, 86% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,40 (s, 6H), 3,28 (dd, J=10,9, 6,4 Hz, 1H), 3,40 (dd, J=12,9, 5,5 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,78 (dd, J=11,1, 5,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,14 (dd, J=7,1, 5,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Hz, 4H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 4H), 7,88 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J=9,1, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J=3,0 Hz, 1H); *m/z* 176 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₃N₃•2,4 TsOH•H₂O: C, 53,07; H, 5,68; N, 6,93. Zjištěno: C, 52,99; H, 5,23; N, 6,62.
 40

45 Příklad 39

(*cis*)-6-(3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-dihydrochlorid

50 Příklad 39A

3-amino-4-methylpyridin

2-Chlor-3-nitro-4-methylpyridin (4,0 g, 23,2 mmol) v methanolu se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí (2 g) a bezvodým octanem sodným (2,14 g, 26 mmol) a míchá pod
 55

atmosférou vodíku (405,3 kPa) při pokojové teplotě po dobu 45 minut. Směs se filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (2,5 g, 100% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 109 (M+H)⁺.

5

Příklad 39B

tert-butyl-4-methyl-3-pyridylkarbamát

- 10 Produkt podle příkladu 39A (300 mg, 2,8 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se nechá reagovat s bis(trimethylsilyl)amidem sodným (5,5 ml, 1M roztok v tetrahydrofuranu) při pokojové teplotě, poté se přidá di-*tert*-butyl-dikarbonát (605 mg, 2,8 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a vodu (20 ml). Organická vrstva se oddělí, suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku.
- 15 Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetáthexany, 3:7), čímž se získá požadovaná sloučenina (400 mg, 69% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 209 (M+H)⁺.

Příklad 39C

20

tert-butyl-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-karboxylát

- Produkt podle příkladu 39B (900 mg, 4,32 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se ochladí na teplotu -40 °C a nechá reagovat s *n*-butyllithiem (5,4 ml, 1,6M roztok v hexa2f 8,6 mmol) při teplotě
- 25 -40 °C. Směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu v průběhu 2 hodin a pak se přidá *N,N*-dimethylformamid (0,2 ml). Reakční směs se míchá po dobu 0,5 hodiny, nalije do vody (20 ml) a extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetáthexany, 1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina (600 mg, 60% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 237 (M+H)⁺.

30

Příklad 39D

tert-butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-karboxylát

35

- Produkt podle příkladu 39C (1,5 g, 6,4 mmol) a triethylamin (1,6 g, 15,8 mmol) v methylenchloridu (50 ml) se nechá reagovat s methansulfonfylchloridem (0,54 ml, 7 mmol). Po 18hodinovém míchání při pokojové teplotě/reakce zhasí vodou (20 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí
- 40 chromatografií (SiO₂, ethylacetáthexany, 1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina (1,05 g, 79% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 219 (M+H)⁺.

Příklad 39E

45

tert-butyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-karboxylát

- Produkt podle příkladu 39D (360 mg, 1,65 mmol) v methanolu (10 ml) se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí (750 mg) a míchá pod atmosférou vodíku (405,3 kPa) po dobu 3 dnů. Směs se filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina
- 50 (240 mg, 64% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 227 (M+H)⁺.

Příklad 39F

tert-butyl-6-(3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-karboxylát

5

Produkt podle příkladu 39E (226 mg, 1,0 mmol) a 3-brompyridin (158 mg, 1,0 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (60 mg, 20% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 304 (M+H)⁺.

10

Příklad 39G

(*cis*)-6-(3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-dihydrochlorid

15

Produkt podle příkladu 39F (60 mg, 0,19 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (37 mg, 71 % výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,70 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,1–4,0 (m, 7H), 7,85 (dd, *J*=9,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J*=9,3 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 204 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₇N₃•2HCl: C, 52,12; H, 6,87; N, 15,20. Zjištěno: C, 51,87; H, 6,88; N, 15,04.

20

Příklad 40

(*cis*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

25

Příklad 40A

benzyl-(*cis*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

30

Produkt podle příkladu 38I (1,0 g, 6,92 mmol) v CH₂Cl₂ (5 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (5 ml) při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje a zbytek se zředí CHCl₃ (50 ml). Hnědý chloroformový roztok se promyje nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (2 x 20 ml, pH = 8 až 9) a solankou (5 ml), suší (MgSO₄), filtruje a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hnědého oleje (0,64 g, 97% výtěžek), který se používá v následujícím kroku bez dalšího čištění. ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,30–3,16 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 4,45 (dd, *J*=6,4 Hz, 4,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,36 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 250 (M+NH₄)⁺, 233 (M+H)⁺.

35

40

Příklad 40B

benzyl-(*cis*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

45

Produkt podle příkladu 40A (230 mg, 1,0 mmol) a 3-brompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (130 mg, 42% výtěžek: ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,24 (dd, *J*=12,6, 4,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,65 (dd, *J*=7,8, 3,4 Hz, 1H), 4,08–3,92 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,73 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=4,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 310 (M+H)⁺.

50

Příklad 40C

6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

5

Produkt podle příkladu 40B (120 mg, 0,39 mmol) v MeOH (10 ml) se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí (120 mg) a míchá při pokojové teplotě pod atmosférou vodíku (101,3 kPa) po dobu 2 hodin. Směs se filtruje a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hnědého oleje (65 mg, 94% výtěžek). ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 2,55 (dd, $J=12,9$, 3,4 Hz, 1H), 2,72 (dd, $J=12,6$, 6,5 Hz, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,63 (dd, $J=7,5$, 3,4 Hz, 1H), 3,90 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J=6,1$, 3,4 Hz, 1H), 6,88 (ddd, $J=8,5$, 3,1, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=8,4$, 4,8 Hz, 1H), 7,73 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=4,7$, 1,3 Hz, 1H); m/z 176 (M+H) $^+$.

15

Příklad 40D

(cis)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

20

Produkt podle příkladu 40C (65 mg, 0,37 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou (46,4 mg, 0,4 mmol) ve směsi methanolu a izopropylacetátu (1:10 v/v, 20 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Precipitát se spojí filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 60 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (47 mg, 44% výtěžek). ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 3,18 (dd, $J=12,6$, 3,4 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 4,04 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 7,04 (ddd, $J=8,2$, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, $J=8,2$, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, $J=4,8$, 1,1 Hz, 1H); m/z 176 (M+H) $^+$; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot 1,25\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$: C, 54,41; H, 5,84; N, 12,69. Zjištěno: C, 54,96; H, 5,50; N, 12,10.

30

Příklad 41

(cis)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

35

Příklad 41A

tert-butyl-(cis)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-6-karboxylát

40

Produkt podle příkladu 38J (150 mg, 0,75 mmol) a 5-brom-2-chlorpyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO_2 , hexan:ethylacetát, 50:50, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (150 mg, 48% výtěžek): ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 2,90 (dd, $J=10,6$, 4,1 Hz, 1H), 3,00 (dd, $J=10,2$, 6,4 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,77 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 7,26 (d, $J=1,7$ Hz, 2H), 7,85 (t, $J=1,8$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 329 (M+2+ NH_4) $^+$, 327 (M+ NH_4) $^+$.

45

Příklad 41B

(cis)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

50

Produkt podle příkladu 41A (150 mg, 0,48 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (5 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje a hnědý zbytek se neutralizuje na pH = 9 s 5% NaOH. Směs se extrahuje s CHCl_3 (3 x 50 ml) a spojené organické fáze se koncentrují, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě hnědého oleje (90 mg, 90% výtěžek). NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 2,95 (dd, $J=10,1$, 5,1 Hz, 1H), 3,05

55

(dd, $J=10,2$, $6,8$ Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,75 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J=6,8$, $4,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=1,7$ Hz, 2H), 7,87 (t, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 229 ($M+2+\text{NH}_4$)⁺, 227 ($M+\text{NH}_4$)⁺.

5

Příklad 41C

(*cis*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

- 10 Produkt podle příkladu 41B (90 mg, 0,43 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou (53,0 mg, 0,47 mmol) podle způsobu z příkladu 40D, čímž se získá požadovaná sloučenina (100,2 mg, 73% výtěžek). ¹H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 3,05 (dd, $J=10,1$, $5,1$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J=12,2$, $5,1$ Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,75 (dd, $J=9,9$, $5,8$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J=11,2$, $8,5$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J=6,1$, $5,7$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 15 7,34 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,8$, $2,7$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 229 ($M+2+\text{NH}_4$)⁺, 227 ($M+\text{NH}_4$)⁺. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3 \cdot 0,5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 52,09; H, 5,46; N, 15,18. Zjištěno: C, 50,31; H, 4,920; N, 14,41.

20

Příklad 42

bis(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

25

Příklad 42A

tert-butyl-(*cis*)-3-(benzylamino)-4-(hydroxymethyl)-1-piperidinkarboxylát

- 30 Benzylamin (17,8 g, 0,166 mol) a produkt podle příkladu 33A (41,0 g, 0,151 mol) v směsi kyseliny octové (27,3 g, 0,454 mol) a CH_2Cl_2 (600 ml) se nechá pomalu reagovat s pevným NaBH_3CN (96,2 g, 0,454 mol). Směs se míchá po dobu 18 hodin při pokojové teplotě, pak se přidá voda (200 ml) a organická fáze se oddělí, suší (MgSO_4), filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá olej (40 g), který se rozpustí v tetrahydrofuranu (300 ml) a nechá reagovat s LiAlH_4 (1M v THF, 121 ml, 121 mmol) při teplotě 0 °C. Směs se nechá ohřát na pokojovou 35 teplotu a míchá po dobu 2 hodin a pak zhasí opatrným přidáním $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Směs se filtruje a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě oleje (28,2 g, 58% výtěžek), která se použije přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění. MS (DCI/ NH_3) m/z 321 ($M+\text{H}$)⁺.

40

Příklad 42B

tert-butyl-(*cis*)-3-amino-4-(hydroxymethyl)-1-piperidinkarboxylát

- 45 Produkt podle příkladu 42A (28,2 g, 0,088 mol) v ethanolu (400 ml) se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí (2 g) a směs se míchá pod atmosférou vodíku při teplotě 50 °C po dobu 4 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (18,0 g, 89 %). MS (DCI/ NH_3) m/z 231 ($M+\text{H}$)⁺.

50

Příklad 42C

tert-butyl-(*cis*)-8-[(2-nitrofenyl)sulfonyl]-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

- 55 Roztok produktu podle příkladu 42B (11,2 g, 48,17 mmol) v triethylaminu (14,8 g, 146 mmol) a CH_2Cl_2 (500 ml) se nechají reagovat s 2-nitrobenzensulfonylchloridem (23,6 g, 107 mmol)

a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se protřepá v ethanolu (150 ml) a nechá reagovat s uhličitánem draselným (7,4 g, 53,6 mmol). Po 40 hodinovém míchání při pokojové teplotě se pevné látky odstraní filtrací a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina (6,1 g, 30% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 415 (M+NH₄)⁺.

Příklad 42D

benzyl-(*cis*)-8-[(2-nitrofenyl)sulfonyl]-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 42C (1,25 g, 3,2 mmol) v CH₂Cl₂ (20 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (20 ml) a roztok míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek protřepá v 5% NaOH (10 ml) a pořádně extrahuje s CHCl₃ (10 x 10 ml). Spojené organické fáze se koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v CH₂Cl₂ (20 ml) a nechá reagovat s triethylaminem (0,26 g, 2,6 mmol) a benzyl chloroformiátem (0,41 g, 2,4 mmol) při teplotě 0 °C. Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin a pak promyje postupně s 1N HCl (10 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml). Organická fáze se suší (MgSO₄), filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,71 g, 83% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 449 (M+NH₄)⁺.

Příklad 42E

benzyl-(*cis*)-8-(*tert*-butoxykarbonyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 42D (3,1 g, 7,2 mmol) v DMF (25 ml) se nechá reagovat s K₂CO₃ (2,98 g, 21,6 mmol) a thiofenolem (0,95 g, 8,6 mmol) a míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Směs se dále nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (3,14 g, 14,4 mmol) a míchá po další 4 hodiny při pokojové teplotě. Směs se zředí diethyletherem (100 ml), promyje solankou, suší (MgSO₄), filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, methanol:CH₂Cl₂, 3:97), čímž se získá požadovaná sloučenina (1,45 g, 58% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 347 (M+H)⁺.

Příklad 42F

tert-butyl-(*cis*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-8-karboxylát

Produkt podle příkladu 42E (190 mg, 0,50 mmol) v methanolu (10 ml) se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí a směs se míchá pod atmosférou vodíku (101,3 kPa) při teplotě 40 až 45 °C po dobu 4 hodin. Směs se filtruje a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina (60 mg, 60% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 213 (M+H)⁺.

Příklad 42G

tert-butyl-(*cis*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-8-karboxylát

Roztok produktu podle příkladu 42F (0,32 g, 1,50 mmol) v toluenu (15 ml) se nechá reagovat s 2-chlor-5-brompyridinem (0,319 g, 1,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,22 g, 0,03 mmol), BINAP (0,038 g, 0,010 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (0,29 g, 3,0 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se nalije do diethyletheru (150 ml), promyje solankou (100 ml), suší nad MgSO₄ a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií

(SiO₂, 3% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá žlutý olej (0,257 g, 53 %). MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

5 Příklad 42H

bis(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

10 Produkt podle příkladu 42G (0,25 g, 0,8 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se nechá reagovat s tri-fluorooctovou kyselinou (10 ml), míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 10% methanol/CH₂Cl₂/1%NH₄OH), čímž se získá žlutý olej (0,185 g) v 83% výtěžku. Bis(4-methylbenzensulfonátová) sůl se připraví ve formě žlutého pěnovitého oleje. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 1,88–1,98 (m, 1H), 2,04–2,19 (m, 1H), 2,83–2,96 (m, 1H), 3,21–3,48 (m, 4H), 3,76–3,87 (m, 2H), 4,25–4,33 (m, 1H), 7,18–7,29 (m, 2H), 7,86 (d, J=3,0 MHz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 224 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₁H₁₄N₃•Cl•1,2 TsOH•1,2IPA: C, 55,18; H, 6,49; N, 7,60. Zjištěno: C, 55,07; H, 6,16; N, 7,23.

20 Příklad 43

(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-methoxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

25 Příklad 43A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-methoxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát-hydrochloridu

30 Produkt podle příkladu 29A (260 mg, 0,81 mmol) při teplotě 0 až 5 °C v acetonitrilu (8 ml) se nechá reagovat s *N*-bromsukcinimidem (215 mg, 1,2 mmol) předem ochlazeným na teplotu 0 až 5 °C v acetonitrilu (4 ml). Směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu v průběhu 1 hodiny a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, diethylether:hexany 3:7), čímž se získá požadovaná sloučenina (200 mg, 63% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 398 (M+H)⁺.

35 Příklad 43B

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-methoxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1-(2*H*)-karboxylát-hydrochlorid

40 Produkt podle příkladu 43A (200 mg, 0,5 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 14J, čímž se získá požadovaná sloučenina (142,5 mg, 78% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,92 (dd, J=12, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, J=6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=3 Hz, 1H), 7,55 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 300 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆N₃OBr•1,75 HCl: C, 39,77; H, 4,90; N, 11,60. Zjištěno: C, 39,93; H, 5,01; N, 11,64.

Příklad 44

50 bis(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Příklad 44A

tert-butyl-(*cis*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

5

Produkt podle příkladu 42C (2,5 g, 6,3 mmol) v DMF (50 ml) se nechá reagovat s K₂CO₃ (2,62 g, 18,9 mmol) a thiofenolem (0,84 g, 7,6 mmol) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 12 hodin. Směs se nalije do diethyletheru (100 ml) a promyje solankou (4 x 50 ml). Organická fáze se suší (MgSO₄), filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, methanol:CH₂Cl₂:NH₄OH, 5:94:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,40 g, 30% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 213 (M+H)⁺.

10

Příklad 44B

15

tert-butyl-(*cis*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

20

Produkt podle příkladu 44A (0,090 g, 0,40 mmol) v toluenu (14 ml) se nechá reagovat s 3-brompyridinem (0,074 g, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (8,0 mg, 0,008 mmol), BINAP (11 mg, 0,010 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (0,70 g, 0,7 mmol) a zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá žlutý olej (99 %, 0,156 g). MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

25

Příklad 44C

bis(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

30

Produkt podle příkladu 44B (0,15 g, 0,5 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se nechá reagovat s tri-fluoroctovou kyselinou (10 ml), míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 10% methanol/CH₂Cl₂/1 % NH₄OH), čímž se získá žlutý olej (0,09 g) v 99% výtěžku. Bis(4-methylbenzensulfonátová) sůl se připraví ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 2,0–2,10 (m, 1H), 2,25–2,35 (m, 1H), 2,93–3,07 (m, 1H), 3,19–3,30 (m, 1H), 3,38 (dd, J=3,0, 15,0 Hz, 1H), 3,53–3,67 (m, 1H), 3,73 (dd, J=3,0, 15,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J=3,0, 10,0 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,60 (dt, J=2,0, 5,0 Hz, 1H), 7,71–7,85 (m, 2H), 8,14 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₂₅H₃₁N₃S₂O₆•2,0EtOH: C, 55,66; H, 6,93; N, 6,71. Zjištěno: C, 55,43; H, 6,76; N, 6,39.

40

Příklad 45

bis(4-methylbenzensulfonát) (*cis*)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

45

Příklad 45A

tert-butyl-(*cis*)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

50

Produkt podle příkladu 44A (0,391 g, 1,8 mmol) v toluenu (50 ml) (0,391 g, 1,8 mmol) se nechá reagovat s 2-chlor-5-brompyridinem (0,388 g, 2,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,34 g, 0,04 mmol), BINAP (0,046 g, 0,010 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (0,30 g, 3,10 mmol) a zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu, nalije do diethyletheru (125 ml), promyje solankou (100 ml), suší nad MgSO₄ a koncentruje za snížené-

55

ho tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá žlutý olej (37 %, 0,215 g). MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

5 Příklad 45B

bis(4-methylbensulfonát) (*cis*)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

10 Produkt podle příkladu 45A (0,215 g, 0,7 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (20 ml), míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 10% methanol/CH₂Cl₂/1 % NH₄OH), čímž se získá žlutý olej (0,100 g) v 67% výtěžku. Bis(4-methylbensulfonátová) sůl se připraví ve formě žluté pěny. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 1,81–1,98 (m, 1H), 2,09–2,23 (m, 1H), 2,67–2,80 (m, 2H), 3,04 (dd, J=3,0, 15,0 Hz, 1H), 3,17–3,27 (m, 1H), 3,34–3,42 (m, 1H), 3,68
15 (dd, J=2,0, 9,0 Hz, 1H), 3,72–3,84 (m, 1H), 4,07–4,15 (m, 1H), 7,05 (dd, J=3,0, 12,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J=15,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 224 (M+H)⁺; Analytický vypočteno pro C₂₅H₃₀N₃S₂O₆Cl: C, 52,85; H, 5,32; N, 7,40. Zjištěno: C, 52,47; H, 5,38; N, 7,61.

20 Příklad 46

(*cis*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

25 Příklad 46A

benzyl-(*cis*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

30 Produkt podle příkladu 40A (0,8 g, 3,4 mmol) a 2-chlor-5-brompyridin (0,98 g, 5,1 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, hexan:ethylacetát, 60:40, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,59 g, 51% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,24 (dd, J=12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,65 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 4,08–3,92 (m, 3H), 4,70 (dd, J=5,7, 3,7 Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,90 (dd, J=8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,54 (d, J=3,0 Hz,
35 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+2+H)⁺. 344 (M+H)⁺.

Příklad 46B

40 6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 46A (250 mg, 0,73 mmol) se nechá reagovat s kyselinou trifluoroctovou (10 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 50 hodin. Směs se koncentruje a zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:methanol:NH₃, H₂O, 90:10:1, R_f 0,4), čímž se získá požadovaná
45 sloučenina (140 mg, 86% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,54 (dd, J=12,8, 3,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,18 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,26 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=7,7, 3,3 Hz, 1H), 3,92 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J=6,1, 3,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 212 (M+2+H)⁺, 210 (M+H)⁺.

50

Příklad 46C

(cis)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

5

Produkt podle příkladu 46B (130 mg, 0,62 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou (78,4 mg, 0,70 mmol) podle způsobu z příkladu 40D, čímž se získá požadovaná sloučenina (195 mg, 99% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,15 (dd, J=12,9, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 4,04 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 212 (M+2+H)⁺, 210 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂ClN₃•10C₄H₄O₄: C, 51,62; H, 4,95; N, 12,90. Zjištěno: C, 51,40; H, 4,84; N, 12,65.

10

15 Příklad 47

(1S,6R)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-difumarát

20 Příklad 47A

terc-butyl-(1S,6R)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 61F (212 mg, 1,0 mmol) a 5-brom-2-chlorpyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, hexan:ethylacetát, 60:40, R_f 0,45), čímž se získá požadovaná sloučenina (220 mg, 68% výtěžek), ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 1,30 (s, 5H), 1,45 (s, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,30–3,50 (m, 1H), 3,68–3,88 (m, 4H), 4,10–4,30 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,58 (d, J=3,1 Hz); MS (DCI/NH₃) m/z 326 (M+2+NH₄)⁺, 324 (M+NH₄)⁺.

30

Příklad 47B

(1S,6R)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-difumarát

35

Produkt podle příkladu 47A (210 mg, 0,65 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (2 ml) při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje a hnědý zbytek neutralizuje na pH = 9 pomocí 5% NaOH. Směs se extrahuje CHCl₃ (3 x 50 ml). Extrakty se spojí a koncentrují. Zbytek se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 40D, čímž se získá požadovaná sloučenina (210 mg, 72% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,08 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,50–3,68 (m, 2H), 3,80 (dd, J=7,5, 1,7 Hz, 1H), 3,88 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,38 (dt, J=7,8, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 4H), 7,14 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Hz), 7,74 (d, J=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+2+NH₄)⁺, 224 (M+NH₄)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•2,2C₄H₄O₄•1,1H₂O: C, 47,67; H, 5,05; N, 8,42. Zjištěno: C, 47,81; H, 4,35; N, 8,06.

40

45

Příklad 48

(1R,6S)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

50

Příklad 48A

tert-butyl-(1*R*,6*S*)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

5 Produkt podle příkladu 90C (0,310 g, 1,50 mmol) v toluenu (15 ml) se nechá reagovat s 2-chlor-5-brompyridinem (0,308 g, 1,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,28 g, 0,03 mmol), BINAP (0,038 g, 0,010 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (0,246 g, 2,60 mmol) a zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 3% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá žlutý olej (69 %, 0,382 g). MS (DCI/NH₃) *m/z* 368 (M+H)⁺.

Příklad 48B

(1*R*,6*S*)-8-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

15 Produkt podle příkladu 48A (0,33 g, 1,0 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se nechá reagovat s tri-fluoroctovou kyselinou (10 ml), míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, koncentruje za sníženého tlaku a neutralizuje 3% vodným roztokem NH₄OH v methanolu. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, methanol:CH₂Cl₂:NH₄OH, 10:89:1), čímž se získá bezbarvý olej (0,119 g) v 53% výtěžku. Fumarátová sůl se připraví ve formě bílé pěny. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 1,98–2,11 (m, 1H), 2,25–2,38 (m, 1H), 2,81–2,93 (m, 1H), 3,12–3,23 (m, 1H), 3,27–3,35 (m, 1H), 3,53–3,67 (m, 2H), 3,76–3,89 (m, 2H), 4,35 (dt, *J*=2,0, 10,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=3,0, 12,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 224 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•1,2C₄H₄O₄: C, 52,28; H, 5,22; N, 11,58. Zjištěno: C, 52,08; H, 5,25; N, 11,51.

Příklad 49

(1*R*,6*S*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

Příklad 49A

tert-butyl-(1*R*,6*S*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-8-karboxylát

40 Produkt podle příkladu 90B se zpracovává podle způsobů z příkladů 42D, 42E, a 42F, čímž se získá požadovaná sloučenina. MS (DCI/NH₃) *m/z* 213 (M+H)⁺.

Příklad 49B

45 *tert*-butyl-(1*R*,6*S*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-8-karboxylát

50 Produkt podle příkladu 49A (0,265 g, 1,30 mmol) v toluenu (13 ml) se nechá reagovat s 2-chlor-5-brompyridinem (0,263 g, 1,40 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,024 g, 0,03 mmol), BINAP (0,032 g, 0,010 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (0,204 g, 2,10 mmol) a zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 3% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá bezbarvý olej (36%, 0,182 g). MS (DCI/NH₃) *m/z* 368 (M+H)⁺.

Příklad 49C

(1*R*,6*S*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

5

Produkt podle příkladu 49B (0,182 g, 0,60 mmol) v dichlormethanu (7,5 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (7,5 ml), míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, koncentruje za sníženého tlaku a neutralizuje 3% vodným roztokem NH₄OH v methanolu. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, methanol:CH₂Cl₂:NH₄OH, 10:89:1), čímž se získá bezbarvý olej (0,112 g) v 84% výtěžku. Fumarátová sůl se připraví ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 1,97–2,09 (m, 1H), 2,15–2,30 (m, 1H), 3,09–3,23 (m, 1H), 3,25–3,47 (m, 1H), 3,51 (dd, J=3,0, 15,0 Hz, 1H), 3,81–3,98 (m, 3H), 4,12–4,22 (m, 1H), 4,70 (dt, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J=3,0, 12,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 224 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₁H₁₄N₃Cl•1,1C₄H₄O₄•1,0IPA: C, 54,03; H, 6,31; N, 9,27. Zjištěno: C, 54,36; H, 5,82; N, 9,19.

10

Příklad 50

5-[(1*R*,6*S*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-8-yl]nikotinonitril-fumarát

20

Příklad 50A

25 *tert*-butyl-(1*R*,6*S*)-8-(5-kyano-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 90C (0,726 g, 3,40 mmol) v toluenu (34 ml) se nechá reagovat s 3-kyano-5-brompyridinem (0,748 g, 4,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,0163 g, 0,10 mmol), BINAP (0,086 g, 0,010 mmol) a *tert*-butoxidem sodným (0,56 g, 5,8 mmol) a zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá žlutý olej (21 %, 0,231 g). MS (DCI/NH₃) m/z 315 (M+H)⁺.

35 Příklad 50B

5-[(1*R*,6*S*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-8-yl]nikotinonitril-fumarát

Produkt podle příkladu 50A (0,212 g, 0,70 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se nechá reagovat s kyselinou trifluoroctovou (10 ml), míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, koncentruje za sníženého tlaku a neutralizuje 3% vodným roztokem NH₄OH v methanolu. Reakční směs se čistí chromatografií (SiO₂, methanol:CH₂Cl₂:NH₄OH, 10:89:1), čímž se získá bezbarvý olej (0,062 g) v 41 % výtěžku. Fumarátová sůl se připraví ve formě bílé pěny. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 1,98–2,11 (m, 1H), 2,25–2,39 (m, 1H), 2,85–2,97 (m, 1H), 3,13–3,22 (m, 1H), 3,35 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,53–3,62 (m, 1H), 3,68 (dd, J=2,0, 10,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 3,94 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,45 (dt, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=2,0, 6,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J=2,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 215 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₆H₁₅N₄O₄•0,30C₄H₄O₄•0,35CH₄O: C, 56,01; H, 5,52; N, 14,89. Zjištěno: C, 55,93; H, 5,37; N, 14,61.

50

Příklad 51

5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-bromnikotinonitril-fumarát

55

Příklad 51A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-kyano-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1-(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 37B (380 mg, 1,2 mmol) v acetonitrilu (10 ml) při teplotě 0 až 5 °C se nechá reagovat s *N*-bromsukcinimidem (215 mg, 1,2 mmol) v acetonitrilu (4 ml) předem ochlazeném na teplotu 0 až 5 °C. Směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu v průběhu 30 minut a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexan 1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina (250 mg, 53% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 393 (M+H)⁺.

Příklad 51B

5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-bromnikotinonitril-fumarát

Produkt podle příkladu 51A (250 mg, 0,63 mmol) v methylenchloridu (4 ml) se nechá reagovat s kyselinou trifluoroctovou (2 ml) při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:methanol:NH₄OH (vodný), 94:5:1), čímž se získá volná báze požadované sloučeniny (180 mg, 90% výtěžek). Volná báze se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 37C, čímž se získá požadovaná sloučenina (242 mg, 96% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,85 (dd, *J*=12, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, *J*=6 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 7,50 (d, *J*=3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 294 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₃BrN₄•C₄H₄O₄: C, 46,91; H, 4,15; N, 13,68. Zjištěno: C, 46,83; H, 3,97; N, 13,82.

Příklad 52

(1*R*,5*S*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Příklad 52A

(*R*)-mandelát benzyl-(*cis*)-2,2-dimethylhexahydropyrrolo[3,4-*d*][1,3]oxazin-6-(4*H*)-karboxylátu

Produkt podle příkladu 38E (140 g, 0,56 mol) v suchém acetonu (150 ml) se nechá reagovat s 2-methoxypropenem (55 ml, 0,57 mol) při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v suchém acetonu (750 ml). Přidá se (*R*)-mandlová kyselina (85 g, 0,56 mol) a hnědý roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 48 hodin. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (57,0 g, výtěžek 23%). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) směs požadované sloučeniny a hydrolyzované sloučeniny (*cis*)-3-amino-4-hydroxymethyl-*N*-benzyloxykarbonylpyrrolidinyl-(*R*)-mandelát δ 1,20–1,40 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,48–3,75 (m, 6H), 4,20 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 7,25–7,52 (m, 10H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 291 (M+H)⁺ (pro produkt podle příkladu 52A); 251 (M+H)⁺ (pro hydrolyzovaný produkt podle příkladu 52A).

Příklad 52B

benzyl-(3*S*,4*S*)-3-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]-4-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinkarboxylát

5 Produkt podle příkladu 52A (56 g, 127 mmol) v ethanolu (50 ml) se nechá reagovat s 5% vodným roztokem H₂SO₄ (100 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 16 hodin. Směs se zalkalizuje na pH přibližně 10 pomocí 20% vodného roztoku NaOH (50 ml) a směs nechá reagovat s di-*t*-butyl-dikarbonátem (41,5 g, 190 mmol) v ethanolu (50 ml) 10 až 50 °C. Po 4 hodinovém
10 míchání při pokojové teplotě se ethanol odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem (3 x 500 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (2 x 100 ml) a koncentrují, čímž se získá požadovaná sloučenina (43,7 g, 98% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,50 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,50–3,75 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,35 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 368 (M+NH₄)⁺, 351 (M+H)⁺. Enantiomerní čistota požadované sloučeniny je > 99 % ee HPLC (podmínky HPLC: sloupec Chiracel AD; ethanol/hexan=20/80, rychlost průtoku, 1,0 ml/min; uv 215 nm; retenční čas požadované sloučeniny pro rychlejší izomer: 10,8 minut; retenční čas pro pomalejší izomer: 13,9 minut; odkaz JP 2000 026408.

20 Příklad 52C

benzyl-(3*S*,4*S*)-3-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]-4-[(methanysulfonyl)oxy]methyl}-1-pyrrolidinkarboxylát

25 Produkt podle příkladu 52B (43,7 g, 125 mmol) a triethylamin (25,2 g, 250 mmol) v CH₂Cl₂ (600 ml) se nechá reagovat s methansulfonylchloridem (12,6 ml, 163 mmol) v průběhu 30 minut při teplotě -10 °C. Roztok se nechá ohřát na pokojovou teplotu v průběhu 1 hodiny a pak zhasí vodou (100 ml). Vrstvy se oddělí a vodná fáze extrahuje CH₂Cl₂ (2 x 400 ml). Spojené organické
30 fáze se promyjí solankou (2 x 100 ml), suší nad Na₂SO₄, filtrují a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě tmavě hnědého oleje (52,0 g, výtěžek 97 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,80 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,30 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 446 (M+NH₄)⁺, 429 (M+H)⁺.

35 Příklad 52D

benzyl-(1*S*,5*S*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

40 Produkt podle příkladu 52C (43,7 g, 125 mmol) v CH₂Cl₂ (150 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (50 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethanolu (250 ml) a alkalizuje na pH přibližně 10 pomocí 10% vodného roztoku NaOH. Směs se zahřívá na teplotu 60 °C při teplotě 10 hodin.
45 Reakce se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se odstraní většina ethanolu. Zbytek se extrahuje CHCl₃ (2 x 500 ml). Extrakty se spojí, promyjí solankou (3 x 50 ml) a pak filtrují přes krátký sloupec křemeliny. Filtrát se koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (28,0 g, 97 %), jenž se používá v následujícím kroku bez dalšího čištění. ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,30–3,16 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,36 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 250 (M+NH₄)⁺, 233 (M+H)⁺.

Příklad 52E

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

5

Produkt podle příkladu 52D (230 mg, 1,0 mmol) a 3-brompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:methanol, 95:5, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (190 mg, 61% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,24 (dd, J=12,6, 4,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,64 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,92–4,08 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,73 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J=4,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

10

Příklad 52F

15

(1*R*,5*S*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 52E (190 mg, 0,61 mmol) v methanolu (10 ml) se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí (100 mg) pod atmosférou vodíku podle způsobu z příkladu 40C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě žlutého oleje (100 mg, výtěžek 94 %). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,53 (dd, J=12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=12,5, 6,4 Hz, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,63 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,90 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J=6,1, 3,4 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J=8,4, 3,0, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,5, 4,8 Hz, 1H), 7,73 (d, 3,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, 4,7, 1,4 Hz, 1H); m/z 176 (M+H)⁺.

20

25

Příklad 52G

(1*R*,5*S*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

30

Produkt (100 mg, 0,57 mmol) podle příkladu 52F se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 40D. Požadovaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky (120 mg, 73% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,18 (dd, J=12,6, 3,4 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 4,04 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 7,04 (ddd, J=8,2, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,2, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=4,8, 1,1 Hz, 1H); m/z 176 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•1,25C₄H₄O₄•0,3H₂O: C, 55,31; H, 5,76. Zjištěno: C, 54,97; H, 5,47.

35

40 Příklad 53

(1*R*,5*S*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

45 Příklad 53A

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

50

Produkt podle příkladu 52D (230 mg, 1,0 mmol) a 3,5-dibrompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (180 mg, 47% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,20 (dd, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,64 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,95–4,10 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 7,05 (t, J=2,1 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,70 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 390 (M+2+H)⁺, 388 (M+H)⁺.

55

Příklad 53B

(1*R*,5*S*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

5

Produkt podle příkladu 53A (180 mg, 0,46 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou podle způsobu z příkladu 46B. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:methanol:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,4), čímž se získá požadovaná sloučenina (80 mg, 69% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,94 (dd, J=12,4, 3,3 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=12,2, 6,8 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,52 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,56 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=8,2, 3,4 Hz, 1H), 4,00 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,15 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 256 (M+2+H)⁺, 254 (M+H)⁺.

10

15 Příklad 53C

(1*R*,5*S*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

20

Produkt podle příkladu 53B (100 mg, 0,57 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 40D. Požadovaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky (100 mg, 48% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,15 (dd, J=12,6, 3,4 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 4,06 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 7,22 (t, J=2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 256 (M+2+H)⁺, 254 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂BrN₃•1,0C₄H₄O₄: C, 45,42; H, 4,36; N, 11,35. Zjištěno: C, 45,50; H, 4,34; N, 10,22.

25

Příklad 54

30

(1*S*,5*R*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Příklad 54A

35

(S)-mandelát benzyl-(*cis*)-2,2-dimethylhexahydropyrrolo[3,4-*d*][1,3]oxazin-6-(4*H*)-karboxylátu

40

Produkt podle příkladu 38E (110 g, 0,44 mol) v suchém acetonu (100 ml) se nechá reagovat s 2-methoxypropenem a (S)-mandlovou kyselinou podle způsobu z příkladu 52A. Požadovaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky (48,0 g, výtěžek 25 %). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) směs požadované sloučeniny a hydrolyzovaná sloučenina (*cis*)-3-amino-4-hydroxymethyl-N-benzoyloxykarbonyl-pyrrolidinyl-(S)-mandelát δ 1,20 (s, 2H), 1,40 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 3,30-3,75 (m, 7H), 4,10 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 5,10 (m, 2H), 7,25-7,52 (m, 10H); MS (DCI/NH₃) m/z 291 (M+H)⁺ (pro produkt podle příkladu 54A); 251 (M+H)⁺ (pro hydrolyzovaný produkt podle příkladu 54A).

45

Příklad 54B

50

benzyl-(3*R*,4*R*)-3-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]-4-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinkarboxylát

55

Produkt podle příkladu 54A (6,2 g, 14 mmol) se nechá reagovat s 5% vodným roztokem H₂SO₄ po dobu 2 hodin, pak neutralizuje 20% vodným roztokem NaOH a nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem podle způsobu z příkladu 52B. Požadovaná sloučenina se získá ve formě světle žlutého oleje (4,4 g, výtěžek(9fo). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,50 (m,

1H), 3,25 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,50–3,75 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,35 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 368 (M+NH₄)⁺, 351 (M+H)⁺. Enantiomerní čistota požadované sloučeniny je 98 % ee podle HPLC (podmínky HPLC: sloupec Chiracel AD; ethanol/hexan=20/80, rychlost průtoku, 1,0 nL/min; uv 215 nm; retenční čas pro rychlejší izomer: 10,8 minut; retenční čas pro požadovanou sloučeninu jako pomalejšího izomeru: 13,9 minut; odkaz: JP 2000 026408.

Příklad 54C

benzyl-(3*R*,4*R*)-3-[(*tert*-butoxykarbonyl)amino]-4-[(methylsulfonyl)oxy]methyl}-1-pyrrolidinkarboxylát

Produkt podle příkladu 54B (4,2 g, 12 mmol) se nechá reagovat s methansulfonylchloridem podle způsobu z příkladu 38G. Požadovaná sloučenina se získá ve formě hnědého oleje (5,10 g, 99% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,80 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,30 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 446 (M+NH₄)⁺, 429 (M+H)⁺.

Příklad 54D

benzyl-(1*R*,5*R*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 54C (5,10 g, 11,9 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 52D. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,1), čímž se získá požadovaná sloučenina (1,91 g, 69% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,30–3,16 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 4,48 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,36 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 250 (M+NH₄)⁺, 233 (M+H)⁺.

Příklad 54E

benzyl-(1*R*,5*R*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 54D (230 mg, 1,0 mmol) a 2-chlor-5-brompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexan, 50:50, R_f 0,4), čímž se získá požadovaná sloučenina (120 mg, 35% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,20 (dd, J=12,6, 4,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,65 (dd, J=7,7, 3,7 Hz, 1H), 3,92–4,10 (m, 3H), 4,70 (dd, J=6,4, 3,9 Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,90 (dd, J=8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,54 (d, J=2,8 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+2+H)⁺, 344 (M+H)⁺.

Příklad 54F

(1*S*,5*R*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 54E (120 mg, 0,35 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou podle způsobu z příkladu 46B. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (70 mg, výtěžek 94 %). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,64 (dd, J=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,80 (dd, J=12,5, 6,8 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,64 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, J=6,1, 3,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=8,4, 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 212 (M+2+H)⁺, 210 (M+H)⁺.

Příklad 54G

(1*S*,5*R*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

5

Produkt podle příkladu 54F (70 mg, 0,33 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě žluté pevné látky (95 mg, 90% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,15 (dd, J=12,8, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 4,00 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,05 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 212 (M+2+H)⁺, 210 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂ClN₃•1,25C₄H₄O₄•0,1H₂O: C, 50,53; H, 4,86; N, 11,78. Zjištěno: C, 50,07; H, 4,20; N, 11,10.

10

15 Příklad 55

(1*S*,5*R*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

20 Příklad 55A

benzyl-(1*R*,5*R*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 54D (230 mg, 1,0 mmol) a 3-brompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (210 mg, 68% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,24 (dd, J=12,6, 4,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,65 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,92-4,10 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,73 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J=4,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

30

Příklad 55B

(1*S*,5*R*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

35

Produkt podle příkladu 55A (210 mg, 0,68 mmol) v methanolu (10 ml) se nechá reagovat s palladiem na aktivním uhlí pod atmosférou vodíku podle způsobu z příkladu 40C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě oleje (110 mg, 92% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,55 (dd, J=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J=12,5, 6,5 Hz, 1H); 3,20 (m, 2H), 3,63 (dd, J=7,5, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J=6,1, 3,4 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J=8,5, 3,1, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=4,7, 1,3 Hz, 1H) m/z 176 (M+H)⁺.

40

45 Příklad 55C

(1*S*,5*R*)-6-(3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

45

Produkt podle příkladu 55B (105 mg, 0,60 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 40D. Požadovaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky (155 mg, 90% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,18 (dd, J=12,2, 3,4 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 4,04 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 7,04 (ddd, J=8,2, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=4,8, 1,1 Hz, 1H); m/z 176 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₃N₃Cl•1,30C₄H₄O₄•0,5H₂O: C, 54,48; H, 5,77. Zjištěno: C, 54,61; H, 5,25.

55

Příklad 56

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-vinyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 56A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(5-brom-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 14H (4,50 g, 21,2 mmol) v toluenu (200 ml) se refluxuje na Dean-Starkově aparatuře k odstranění vody z reakce. Roztok se pak ochladí na teplotu nižší než 50 °C a přidá se tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (Pd₂(dba)₃, Alfa Aesar) (0,194 g, 0,210 mmol) a 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP, Strem Chemicals) (0,396 g, 0,636 mmol). Směs se zahřívá na teplotu 90 °C a míchá po dobu 15 minut, pak se znovu ochladí na teplotu pod 50 °C. Přidá se *tert*-butoxid sodný (4,07 g, 42,0 mmol) a 3,5-dibrompyridin (5,50 g, 23,0 mmol) a směs se zahřívá na teplotu 95 °C a míchá po dobu 2 hodin. Reakční směs se pak nechá vychladnout na pokojovou teplotu, filtruje přes Celit a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 50% EtOAc/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (5,85 g, 15,9 mmol, 75% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 368 (M+H)⁺.

Příklad 56B

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(5-vinyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 56A (2,40 g, 6,52 mmol) a Pd(PPh₃)₄ (0,301 g, 0,261 mmol) v toluenu (50 ml) se nechají reagovat s tributylvinylcínem (2,87 ml, 9,78 mmol). Roztok se zahřívá na teplotu 100 °C a míchá po dobu 36 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu, filtruje přes Celit a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 50% EtOAc/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (2,00 g, 6,34 mmol, 97% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 316 (M+H)⁺.

Příklad 56C

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-vinyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 56B (0,500 g, 1,59 mmol) v CH₂Cl₂ (5 ml) při teplotě 0 °C se nechá po kapkách přes stříkačku reagovat s trifluoroctovou kyselinou (1 ml). Směs míchá při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 9:1:0,1 CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,180 g, 0,836 mmol, 52% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 216 (M+H)⁺.

Příklad 56D

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-vinyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 56C (0,170 g, 0,790 mmol) v ethylacetátu (5 ml) se nechá reagovat s 4*N* HCl v 1,4-dioxanu (2 ml). Precipitát, který se vytvoří ihned po přidání kyseliny, se izoluje filtrací a rekrystalizuje z methanolu a ethylacetátu, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,190 g, 0,620 mmol, 79% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,10 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,70 (dd, *J*=12,2, 6,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J*=12,6, 1,7 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,68 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 6,19 (d, *J*=17,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*=17,9, 11,2 Hz, 1H), 7,80 (m,

1H), 8,08 (m, 1H), 8,28 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 216 (M+H-2HCl); Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₇N₃•2HCl•2H₂O: C, 48,16; H, 7,15; N, 12,96. Zjištěno: C, 48,53; H, 6,69; N, 13,08.

5 Příklad 57

(1*R*,5*S*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

10 Příklad 57A

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

15 Produkt podle příkladu 52D (0,23 g, 1,0 mmol) a 2-chlor-5-brompyridin (0,29 g, 1,5 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, hexan:ethylacetát, 60:40, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,13 g, 38% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,24 (dd, J=12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,65 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 4,08–3,92 (m, 3H), 4,70 (dd, J=5,7, 3,7 Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,90 (dd, J=8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,54 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+2+H)⁺, 344 (M+H)⁺.

Příklad 57B

25 (1*R*,5*S*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

30 Produkt podle příkladu 57A (130 mg, 0,38 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou podle způsobu z příkladu 46B. Produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,4), čímž se získá požadovaná sloučenina (70 mg, 88% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,54 (dd, J=12,8, 3,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,18 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,26 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=7,7, 3,3 Hz, 1H), 3,92 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J=6,1, 3,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 212 (M+2+H)⁺, 210 (M+H)⁺.

35

Příklad 57C

(1*R*,5*S*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

40 Produkt podle příkladu 57B (70 mg, 0,33 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C, čímž se získá požadovaná sloučenina (195 mg, 99% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,15 (dd, J=12,5, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 2H), 3,76 (m, 3H), 4,00 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,05 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 212 (M+2+H)⁺, 210 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂ClN₃•1,25C₄H₄O₄•0,3H₂O: C, 50,02; H, 4,93; N, 11,67. Zjištěno: C, 50,07; H, 4,20; N, 11,10.

50

Příklad 58

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-trihydrochlorid

Příklad 58A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 56A z produktu podle příkladu 14H (1,50 g, 7,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (64,7 mg, 0,0707 mmol), BINAP (0,132 g, 0,212 mmol), 5-brom-2-chlor-3-methylpyridinu (1,60 g, 7,77 mmol, podle příkladu 11B) a *tert*-butoxidu sodného (1,36 g, 14,1 mmol), čímž se získá 1,76 g požadované sloučeniny (5,21 mmol, 74% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 338 (M+H)⁺.

Příklad 58B

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(5-methyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 58A (0,880 g, 2,61 mmol) v ethanolu (200 proof, 15 ml) se nechá reagovat s 30 mg Pd/C (10 %) a triethylaminem (1,00 ml, 7,17 mmol) pod 101,3 kPa H₂. Po 36 hodinovém míchání se směs filtruje přes Celit a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 25% EtOAc/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,500 g, 1,65 mmol, 63% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 304 (M+H)⁺.

Příklad 58C

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 58B (0,500 g, 1,65 mmol) v CH₂Cl₂ (7 ml) při teplotě 0 °C se nechá po kapkách reagovat s trifluoroctovou kyselinou (1,50 ml). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 3 hodin a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 9:1:0,1 CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,300 g, 1,48 mmol, 89% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 204 (M+H)⁺.

Příklad 58D

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-trihydrochlorid

Produkt podle příkladu 58C (0,300 g, 1,48 mmol) v ethylacetátu (5 ml) se nechá reagovat s 4*N* HCl v 1,4-dioxanu (1 ml). Precipitát vytvořený ihned po přidání kyseliny se izoluje filtrací, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,385 g, 1,10 mmol, 75% výtěžek NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,10 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,68 (dd, *J* = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,05 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 204 (M+H-2HCl)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₇N₃•3HCl•H₂O: C, 43,59; H, 6,71; N, 12,71. Zjištěno: C, 43,93; H, 6,53; N, 12,35.

Příklad 59

(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

Produkt podle příkladu 24A (330 mg, 0,92 mmol) v HBr (30% v AcOH, 5 ml) se zahřívá při teplotě 110 °C po dobu 3 hodin. Směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a zahušťuje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂: methanol:NH₄OH (vodný),

94:5:1), čímž se získá volná báze požadované sloučeniny (119 mg, 43% výtěžek). Volná báze se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 37C, čímž se získá požadovaná sloučenina (160mg, 98% výtěžek). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,85 (dd, $J=12$, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (t, $J=6$ Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 7,35 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 303 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClN}_3\text{Cl}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 42,99; H, 4,06; N, 10,03. Zjištěno: C, 42,74; H, 4,19; N, 9,87.

Příklad 60

(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 60A

(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 58A (0,250 g, 0,740 mmol) v 30% HBr/octové kyselině (20 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C v uzavřené nádobě po dobu 4 hodin. Směs se ochladí na teplotu 0 °C, převede do děličky a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , 9:1:0,1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,100 g, 0,355 mmol, 48% výtěžek). MS (DCI/ NH_3) m/z 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 60B

(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-methyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 58D z produktu podle příkladu 60A (0,100 g, 0,355 mmol), čímž se získá sůl (0,129 g, 3,54 mmol, 99% výtěžek). ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,87 (dd, $J=11,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 282 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$) $^+$; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\cdot 2\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 39,58; H, 5,26; N, 11,54. Zjištěno: C, 39,87; H, 5,43; N, 11,46.

Příklad 61

5-[(1*S*,6*R*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-8-yl]nikotinonitril-fumarát

Příklad 61A

1-*tert*-butyl-4-ethyl-5-{[(1*S*)-1-fenylethyl]amino}-3,6-dihydro-1,4-(2H)-pyridindi-karboxylát

Produkt podle příkladu 33A (90,4 g, 0,333 mol) v toluenu (250 ml) se nechá reagovat s (*S*)- α -methylbenzylaminem (42,4 g, 0,350 mol). Směs se zahřívá při refluxu na Dean-Starkově aparatuře k odstranění vody z reakce do té doby, dokud není destilát čirý (7 hodin) a izoluje se přibližně 7 ml H_2O . Směs se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina, které se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Příklad 61B

1-*tert*-butyl-4-ethyl-(*cis*)-3-{[(1*S*)-fenylethyl]amino}-1,4-piperidindikarboxylát

5 Produkt podle příkladu 61A (62,3 g, 0,167 mol), NaBH(OAc)₃ (150,0 g, 0,708 mol) a prášková 0,4 nm molekulová síta (133,0 g) v toluenu (730 ml) v baňce s kruhovým dnem a 3 hrdly vybavené mechanickým míchadlem, teploměrem a přikapávačkou se nechají po kapkách při teplotě 0 °C reagovat kyselinou octovou (191 ml, 3,30 mol). Po ukončení reakce se ledová lázeň
10 odstraní a směs se míchá po dobu 20 hodin, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (1 000 ml) a zhasí pomalým přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se suší nad Na₂SO₄, filtrují a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá produkt jako směs dvou (*cis*) izomerů v poměru přibližně 1:1,5 (60,0 g, 0,159 mol, 94% výtěžek). MS (DCI/NH₃)
15 m/z 377 (M+H)⁺.

Příklad 61C

20 *tert*-butyl-(3*S*,4*S*)-4-(hydroxymethyl)-3-{[(1*S*)-1-fenylethyl]amino}-1-piperidinkarboxylát
a *tert*-butyl-(3*R*,4*R*)-4-(hydroxymethyl)-3-{[(1*S*)-1-fenylethyl]amino}-1-piperidinkarboxylát

Produkt podle příkladu 61B (60,0 g, 0,159 mol) v tetrahydrofuranu (200 ml) se přidá po kapkách do směsi tetrahydridohlinitanu lithného (7,00 g, 0,175 mol, 95%) v tetrahydrofuranu (300 ml) při
25 teplotě 0 °C. Po přidání se směs nechá ohřát na pokojovou teplotu a zhasí pomalým přidáním Na₂SO₄·10 H₂O (přebytek). Směs se míchá po dobu 16 hodin, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, 50% ethylacetát/hexany), čímž se získají dva diastereoizomery. Rychlejší diastereoizomer je (3*S*,4*S*) diastereoizomer s R_f = 0,27 v 75% ethylacetát/hexany, 15,0 g, 44,8 mmol, 28% výtěžek, a pomalejší diastereoizomer je
30 (3*R*,4*R*) diastereoizomer (R_f = 0,20 v 75% ethylacetát/hexany, 22,5 g, 67,3 mmol, 42% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Rychlejší diastereoizomer se podrobí rentgenostrukturní analýze. Monokrystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu se vypěstují pomalým odpařováním ethylacetátového roztoku. Data:
35 mol. hm. = 334,46, C₁₉H₃₀N₂O₃, rozměry krystalu 0,40 x 0,20 x 0,05 mm, orthorhombická, P2₁2₁2₁ (#19), a = 0,65862 (5), b = 1,26216 (2), c = 2,35983 (2) nm, v = 1,96269 (4) nm³, Z=4, D_{vyp} = 1,13 g/cm⁻³. Krystalografická data byla získána při Mo K α záření (λ = 0,71069). Doladění struktury bylo provedeno metodou nejmenších čtverců s plnou maticí 217 parametrů na 2349 reflexí s I > 3,00 σ (I), čímž se získá R = 0,067, R_w = 0,087.

Příklad 61D

45 *tert*-butyl-(3*S*,4*S*)-3-amino-4-(hydroxymethyl)-1-piperidinkarboxylát

Rychlejší diastereoizomer podle příkladu 61C (13,3 g, 39,8 mmol) v ethanolu (200 ml) se nechá reagovat s 10% Pd/C (1,95 g) pod 101,3 kPa H₂ při teplotě 50 °C. Po 20 hodinovém míchání se směs nechá vychladnout na pokojovou teplotu, filtruje přes Celit a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina, která se použije v následujícím kroku bez dalšího
50 čištění. MS (DCI/NH₃) m/z 231 (M+H)⁺.

Příklad 61E

tert-butyl-(1*S*,6*R*)-8-[(2-nitrofenyl)sulfonyl]-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

5

Produkt podle příkladu 61D (39,8 mmol) v CH₂Cl₂ (200 ml) při teplotě 0 °C se nechá reagovat s triethylaminem (16,7 ml, 0,120 mol), poté 2-nitrobenzensulfonylchloridem (19,5 g, 88,0 mmol). Ledová lázeň se odstraní a roztok míchá při pokojové teplotě po dobu 20 hodin. Směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve směsi ethanolu a 5% vodného roztoku NaOH (2:1, 200 ml). Směs se míchá po dobu 30 minut, koncentruje za sníženého tlaku, zředí ethylacetátem (200 ml) a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se suší nad Na₂SO₄, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (11,0 g, 27,7 mmol, 70% výtěžek pro dva kroky). MS (DCI/NH₃) *m/z* 415 (M+NH₄)⁺.

15

Příklad 61F

tert-butyl-(1*S*,6*R*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

20

Produkt podle příkladu 61E (11,0 g, 27,7 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (110 ml) se nechá reagovat s K₂CO₃ (11,8 g, 85,8 mmol), poté thiofenolem (3,70 ml, 36,0 mmol) při pokojové teplotě. Směs míchá po dobu 20 hodin, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 9:1:0,1 CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina (2,50 g, 11,8 mmol, 43% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 213 (M+H)⁺.

25

Příklad 61G

tert-butyl-(1*S*,6*R*)-8-(5-kyano-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

30

Produkt podle příkladu 61F (0,780 g, 3,68 mmol) se nechá reagovat s Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0,0368 mmol), BINAP (69 mg, 0,110 mmol), 3-brom-5-kyanopyridinem (0,810 g, 4,41 mmol), Cs₂CO₃ (2,60 g, 8,09 mmol) a zpracovává podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,630 g, 2,01 mmol, 55% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 315 (M+H)⁺.

35

Příklad 61H

5-[(1*S*,6*R*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-8-yl]nikotinonitril

40

Produkt podle příkladu 61G (0,630 g, 2,01 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (7 ml) podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,500 g, > 100% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 215 (M+H)⁺.

45

Příklad 61I

5-[(1*S*,6*R*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-8-yl]nikotinonitril-fumarát

50

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu z příkladu 66D z produktu podle příkladu 61H (2,01 mmol) a 0,230 g kyseliny fumarové (2,01 mmol), čímž se získá sůl (0,325 g, 0,953 mmol, 47% výtěžek pro dva kroky). ¹H NMR (CH₃OH-d₄, 300 MHz) δ 2,06 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (ddd, J=11,9, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J=3,1 Hz, 1H), 3,57 (ddd, J=13,2, 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, J=14,5, 2,0 Hz, 1H) 3,85 (dd, J=7,5, 2,7 Hz, 1H), 3,94 (t, J=7,5 Hz, 1H),

55

4,46 (dt, $J=7,8$, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,41 (dd, $J=3,1$, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 215 ($M+H-C_4H_4O_4$)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₄N₄•C₄H₄O₄•0,6H₂O: C, 56,33; H, 5,67; N, 16,42. Zjištěno: C, 56,15; H, 5,39; N, 16,14.

5

Příklad 62

(*cis*)-5-[3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-3-yl]nikotinonitril-fumarát

10

Příklad 62A

Terc-butyl-(*cis*)-3-(5-kyano-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-8-karboxylát

15

Produkt podle příkladu 42F (0,220 g, 1,0 mmol) v (0,220 g, 1,0 mmol) v toluenu (10 ml) se nechá reagovat s 3-kyano-5-brompyridinem (0,206 g, 1,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,019 g, 0,02 mmol), BINAP (0,026 g, 0,040 mmol) a *terc*-butoxidem sodným (0,170 g, 1,80 mmol) a zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin. Směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (77 %, 0,232 g). MS (DCI/NH₃) m/z 314 ($M+H$)⁺.

20

Příklad 62B

25

(*cis*)-5-[3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-3-yl]nikotinonitril-fumarát

Produkt podle příkladu 62A (0,212 g, 0,70 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (10 ml). Po hodinovém míchání při pokojové teplotě se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, methanol:CH₂Cl₂:NH₄OH, 10:89:1), čímž se získá žlutý olej (0,059 g) v 39% výtěžku. Fumarátová sůl se připraví ve formě bělavé pěny. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 2,01–2,12 (m, 1H), 2,37–2,48 (m, 1H), 2,87–2,96 (m, 1H), 3,15–3,35 (m, 1H), 3,47 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 3,52–3,63 (m, 1H), 3,68 (dd, $J=2,0$, 12,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, $J=2,0$, 9,0 Hz, 1H), 3,45 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,47 (dt, $J=2,0$, 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 215 ($M+H$)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₂H₁₄N₄•1,50C₄H₈O₄•1,0H₂O: C, 53,20; H, 5,46; N, 13,79. Zjištěno: C, 53,21; H, 5,16; N, 13,38.

35

Příklad 63

40

(3*aR*,6*aR*)-5-(5-ethyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Příklad 63A

45

terc-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(5-ethyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2H)-karboxylát

50

Produkt podle příkladu 56B (1,00 g, 3,17 mmol) a Pd/C (0,100 g, 10 %) v ethanolu (20 ml) se umístí pod 101,3 kPa H₂. Po 5 hodinovém míchání při pokojové teplotě se směs filtruje přes Celit a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,900 g, 2,84 mmol, 89% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 318 ($M+H$)⁺.

Příklad 63B

(3a*R*,6a*R*)-5-(5-ethyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

5

Produkt podle příkladu 63A (0,360 g, 1,13 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se nechá reagovat s trifluor-
octovou kyselinou (3 ml) po kapkách při teplotě 0 °C. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu
1 hodiny, nechá ohřát na pokojovou teplotu a míchá další 3 hodiny. Roztok se koncentruje za
sníženého tlaku a čistí chromatografií (SiO₂, 9:1:0,1 CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH), čímž se získá
10 požadovaná sloučenina (0,176 g, 0,810 mmol, 72% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 218 (M+H)⁺.

Příklad 63C

15

(3a*R*,6a*R*)-5-(5-ethyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Roztok kyseliny fumarové (94,0 mg, 0,810 mmol) v 10% CH₃OH v diethyletheru (7 ml) se nechá
reagovat s produktem podle příkladu 63B (0,176 g, 0,810 mmol) v 10% CH₃OH v diethyletheru
(5 ml). Po 20 hodinovém míchání se vytvořený precipitát izoluje filtrací, čímž se získá požadova-
ná sloučenina (0,220 g, 0,643 mmol, 79% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,25 (t,
20 J=7,8 Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,65 (q, J=7,8 Hz, 2H), 3,34 (m, 5H), 3,49 (m, 1H),
3,87 (dd, J = 11,5, 1,1 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H),
7,87 (d, J=2,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 218 (M+H•C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro
C₁₃H₁₉N₃•C₄H₄O₄•0,5H₂O: C, 59,63; H, 7,07; N, 12,27. Zjištěno: C, 59,73; H, 6,91; N, 12,16.

25

Příklad 64

30

[5-((3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-brom-3-pyridyl]methanol-fumarát

Příklad 64A

35

tert-butyl-(3a*R*,6a*R*)-5-[5-(hydroxymethyl)-3-pyridyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-
karboxylát

Produkt podle příkladu 56A (3,40 g, 9,23 mmol) a *N,N*-dimethylformamid (1,43 ml, 18,5 mmol)
v THF (100 ml) se nechá reagovat s *tert*-butyllithiem v pentanu (1,7M, 15,2 ml) po kapkách při
teplotě -78 °C. Po přidání se směs míchá po dobu 20 minut a pak pomocí kanyly přemístí do
40 směsi NaBH₄ (1,75 g, 46,0 mmol) v CH₃OH (100 ml). Roztok se míchá po dobu 30 minut při
pokojové teplotě a pak se přidá ethylacetát (100 ml) a H₂O (100 ml). Vrstvy se oddělí a vodná
vrstva se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad NaSO₄, filtrují a
filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Surová látka se ukáže jako nezreagovaný aldehyd, proto se
směs rozpustí v CH₃OH (100 ml) a NaBH₄ (1,75 g, 46,0 mmol). Směs se míchá po dobu 2 hodin
45 a pak zpracovává podle výše uvedeného způsobu, čímž se získá surový olej, který se čistí chro-
matografií (SiO₂, 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (2,10 g,
6,57 mmol, 71% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 320 (M+H)⁺.

Příklad 64B

5 *tert*-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-[6-brom-5-(hydroxymethyl)-3-pyridyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]-pyrrol-1-(2*H*)-karboxylát

10 Produkt podle příkladu 64A (1,11 g, 3,48 mmol) v CH₃CN (30 ml) se nechá po kapkách reagovat s *N*-bromsukcinimidem (0,606 g, 3,41 mmol) v CH₃CN (10 ml) při teplotě -10 °C. Směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě -10 °C a reakce se zhasí H₂O (10 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva extrahuje CH₂Cl₂ (10 ml). Spojené organické podíly se suší nad Na₂SO₄, filtrují a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (1,32 g, 3,31 mmol, 95% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 398 (M+H)⁺.

15

Příklad 64C

[5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-brom-3-pyridinyl]methanol

20 Produkt podle příkladu 64B (0,143 g, 0,359 mmol) v CH₂Cl₂ (5 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (5 ml) po kapkách při teplotě 0 °C. Po přidání se směs nechá ohřát na pokojovou teplotu a míchá po dobu 2 hodin. Roztok se pak koncentruje za sníženého tlaku a zbytek čistí chromatografií (SiO₂, 9:1:0,1 CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,090 g, 0,302 mmol, 84% výtěžek).

25

Příklad 64D

[5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-brom-3-pyridinyl]methanol-fumarát

30

35 Produkt podle příkladu 64C (90,10 mg, 0,302 mmol) v 20% CH₃OH v diethyletheru (10 ml) se nechá reagovat s roztokem kyseliny fumarové (35,0 mg, 0,302 mmol) v 10% CH₃OH v diethyletheru (5 ml). Směs se míchá po dobu 20 hodin a precipitát izoluje filtrací, čímž se získá požadovaná sloučenina (91,3 mg, 0,211 mmol, 70% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,32 (m, 5H), 3,45 (m, 2H), 3,84 (dd, *J*=11,5, 1,2 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 7,33 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 299 (M+H•C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆BrN₃O•C₄H₄O₄•H₂O: C, 44,46; H, 5,13; N, 9,72. Zjištěno: C, 44,39; H, 4,79; N, 9,66.

40

Příklad 65

(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

45

Příklad 65A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-5-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

50

55 Produkt podle příkladu 56B (0,550 g, 1,74 mmol) v CH₃CN (10 ml) se nechá reagovat s pevným *N*-bromsukcinimidem (0,330 g, 1,83 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, zhasí vodou a extrahuje CH₂Cl₂. Organická fáze se suší nad Na₂SO₄, filtrují a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,210 g, 0,533 mmol, 31 % výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 394 (M+H)⁺.

Příklad 65B

(3a*R*,6a*R*)-5-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

5

Produkt podle příkladu 65A (0,200 g, 0,507 mmol) v CH₂Cl₂ (5 ml) se nechá reagovat s trifluor-
octovou kyselinou (2 ml) po kapkách při teplotě 0 °C. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu
3 hodin a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 9:1:0,1
CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,140 g, 0,476 mmol, 94%
10 výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 295 (M+H)⁺.

Příklad 65C

15

(3a*R*,6a*R*)-5-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 65B (0,140 g, 0,476 mmol) v ethylacetátu (10 ml) se nechá reagovat s 4N
HCl v 1,4-dioxanu (1 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 minut a pak koncent-
ruje za sníženého tlaku. Surová látka se krystalizuje z CH₃OH a ethylacetátu, čímž se získá
20 požadovaná sloučenina (50,0 mg, 0,130 mmol, 27% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-d₄, 300 MHz)
δ 2,07 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 3,40 (m, 7H), 3,88 (dd, J=11,9, 1,3 Hz, 1H), 5,50 (dd, J=11,5,
1,0 Hz, 1H), 5,87 (dd, J=17,3, 1,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=17,3, 11,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,1 Hz,
1H), 7,77 (d, J=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H-2HCl)⁺; Anal. vypočteno pro
C₁₃H₁₆N₃Cl•2HCl•H₂O:C, 40,54; H, 5,23; N, 10,91. Zjištěno: C, 40,86; H, 5,17; N, 10,41.

25

Příklad 66

30

[5-(3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl]-2-brom-3-pyridyl]acetonitrilfumarát

Příklad 66A

35

tert-butyl-(3a*R*,6a*R*)-5-(6-brom-5-[(methylsulfonyl)oxy]methyl)-3-pyridyl]hexahydro-
pyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 64B (0,300 g, 0,753 mmol) a triethylamin (0,231 ml, 1,66 mmol)
v CH₂Cl₂ (5 ml) se nechají reagovat s methansulfonylchloridem (0,0641 ml, 0,829 mmol) při
pokojové teplotě. Směs se míchá po dobu 20 hodin a pak zhasí vodou (5 ml). Vrstvy se oddělí
40 a organická vrstva se suší nad Na₂SO₄, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se
čistí chromatografií (SiO₂, 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina
(0,300 g, 0,630 mmol, 84% výtěžek).

45

Příklad 66B

50

tert-butyl-(3a*R*,6a*R*)-5-[6-brom-5-(kyanomethyl)-3-pyridyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-
1(2*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 66A (0,300 g, 0,630 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (5 ml) se nechá
reagovat s KCN (61 mg, 0,945 mmol). Směs se zahřívá na teplotu 60 °C a míchá po dobu
20 hodin. Směs se pak koncentruje za sníženého tlaku a zbytek čistí chromatografií (SiO₂, 50%
ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,100 g, 0,246 mmol, 39% výtěžek).
MS (DCI/NH₃) m/z 409 (M+H)⁺.

55

Příklad 66C

[5-((3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-brom-3-pyridinyl]acetonitril

5

Produkt podle příkladu 66B (0,100 g, 0,246 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá volný amin (70 mg, 93% výtěžek).

10 Příklad 66D

[5-((3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-brom-3-pyridinyl]acetonitril-fumarát

15 Produkt podle příkladu 66C (70,0 mg, 0,228 mmol) v 10% CH₃OH v diethyletheru (5 ml) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou (26,4 mg, 0,228 mmol) v 10% CH₃OH v diethyletheru (5 ml). Směs se míchá po dobu 20 hodin a precipitát izoluje filtrací, čímž se získá požadovaná sloučenina (15 mg, 0,0347 mmol, 15% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,04 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,45 (m, 3H), 3,83 (dd, *J*=11,9, 1,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,38
20 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,27 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 307 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₅BrN₄•C₄H₄O₄•0,5H₂O: C, 47,24; H, 4,66; N, 12,96. Zjištěno: C, 47,39; H, 4,37; N, 12,76.

25 Příklad 67

(3a*R*,6a*R*)-5-[6-brom-5-(methoxymethyl)-3-pyridyl]oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

30 Příklad 67A

tert-butyl-(3a*R*,6a*R*)-5-[6-brom-5-(methoxymethyl)-3-pyridyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]-pyrrol-1(2*H*)-karboxylát

35 Produkt podle příkladu 64B (0,251 g, 0,630 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (3 ml) se ochladí na teplotu 0 °C a nechá reagovat s NaH (38 mg, 0,940 mmol). Ledová lázeň se odstraní a směs míchá po dobu 20 minut. Směs se znovu ochladí na teplotu 0 °C a přidá se CH₃I (41,0 μl, 0,660 mmol). Ledová lázeň se odstraní a reakční směs míchá po dobu 1 hodiny, ochladí na teplotu 0 °C a reakce zhasí ve směsi ledu a vody, směs se zředí CH₂Cl₂ a fáze oddělí. Organická vrstva
40 se suší nad Na₂SO₄, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 50% ethylacetát-hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,200 g, 0,485 mmol, 77% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 412 (M+H)⁺.

45 Příklad 67B

(3a*R*,6a*R*)-5-[6-brom-5-(methoxymethyl)-3-pyridyl]oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

50 Produkt podle příkladu 67A (0,200 g, 0,485 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovává podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,145 g, 0,464 mmol, 96% výtěžek).

Příklad 67C

(3a*R*,6a*R*)-5-[6-brom-5-(methoxymethyl)-3-pyridyl]oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

5

Produkt podle příkladu 67B (0,145 g, 0,464 mmol) a kyselina fumarová (54 mg, 0,464 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,155 g, 0,362 mmol, 78% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,84 (dd, *J*=11,5, 1,3 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 7,26 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 313 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₈BrN₃O•C₄H₄O₄: C, 47,68; H, 5,18; N, 9,81. Zjištěno: C, 47,31; H, 4,93; N, 9,56.

10

15 Příklad 68

(1*S*,5*R*)-6-(5-ethynyl-3-pyridyl)-3,4-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

20 Příklad 68A

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-{5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3-pyridyl}-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

25

Produkt podle příkladu 69A (140 mg, 0,40 mmol) se nechá reagovat s ethynyltrimethylsilanem (100 mg, 1 mmol), triethylaminem (122 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5,6 mg, 0,008 mmol) a CuI (7,6 mg, 0,004 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu pod atmosférou dusíku při teplotě 60 až 70 °C a míchá po dobu 10 hodin. Směs se zředí 10 ml vody a extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Extrakty se spojí a koncentrují. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, EtOAc:hexan, 50:50; R_f 0,50), čímž se získá požadovaná sloučenina (120 mg, 80% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 0,05 (s, 9H), 1,40 (brs, 9H), 3,16–3,35 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,85–4,05 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 7,48 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,67 (m, *J*=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 372 (M+H)⁺.

30

35

Příklad 68B

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-(5-ethynyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

40

Produkt podle příkladu 68A (120 mg, 0,32 mmol) se nechá reagovat s Bll4N+P-(1M v THF, 2 ml) při pokojové teplotě v průběhu 20 minut. Těkavé látky se odstraní při sníženém tlaku a zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, EtOAc:hexan, 50:50; R_f 0,50), čímž se získá požadovaná sloučenina (90 mg, 94% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,40 (brs, 9H), 3,16 (dd, *J*=12,5, 4,1 Hz, 1H), 3,20–3,35 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,85–4,05 (m, 3H), 4,70 (dd, *J*=6,1, 4,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J*=2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 300 (M+H)⁺.

45

Příklad 68C

50

(1*S*,5*R*)-6-(5-ethynyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

55

Produkt podle příkladu 68B (90 mg, 0,30 mmol) se nechá reagovat s trifluorooctovou kyselinou podle způsobu z příkladu 69C. Produkt se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (60 mg, 99% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-

d_4 , 300 MHz) δ 2,57 (dd, $J=12,6$, 4,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=12,5$, 6,4 Hz, 1H), 3,10–3,30 (m, 3H), 3,60 (dd, $J=7,8$, 3,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,96 (t, $J=7,8$ Hz, 1H) 4,70 (dd, $J=6,1$, 3,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=2,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 200 ($M+H$)⁺.

5

Příklad 68D

(1*S*,5*R*)-6-(5-ethynyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

10

Produkt podle příkladu 68C (60 mg, 0,30 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě pevné látky (86 mg, 92% výtěžek). ¹H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 3,16 (dd, $J=12,6$, 3,4 Hz, 1H), 3,35–3,40 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,70–3,85 (m, 3H), 4,05 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J=6,4$, 3,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,10 (dd, $J=2,3$, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 200 ($M+H$)⁺. Anal. vypočteno pro $C_{12}H_{13}N_3 \cdot 1,20C_4H_4O_4 \cdot 0,8H_2O$: C, 57,17; H, 5,54; N, 11,91. Zjištěno: C, 57,69; H, 5,06; N, 11,03.

15

20 Příklad 69

(1*S*,5*R*)-6-(5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

25 Příklad 69A

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

30

Produkt podle příkladu 71B (510 mg, 2,0 mmol) se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (660 mg, 3,0 mmol) a triethylaminem (404 mg, 4 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 10 hodin. Směs se koncentruje a zbytek čistí chromatografií (SiO_2 , EtOAc: hexan, 50:50, R_f 0,5), čímž se získá požadovaná sloučenina (700 mg, 98% výtěžek). ¹H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 1,40 (brs, 9H), 3,14 (dd, $J=12,9$, 4,0 Hz, 1H), 3,20–3,35 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,85–4,05 (m, 3H), 4,74 (dd, $J=5,4$, 3,7 Hz, 1H), 7,07 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 356 ($M+2+H$)⁺, 354 ($M+H$)⁺.

35

Příklad 69B

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-(5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

40

Produkt podle příkladu 69A (600 mg, 1,7 mmol) se nechá reagovat s tributylvinylstannanem (1,1 g, 3,4 mmol) a $Pd(PPh_3)_4$ (79 mg, 0,068 mmol) v toluenu (20 ml) a zahřívá při teplotě 100 °C po dobu 10 hodin. Směs se koncentruje a zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , EtOAc: hexan, 50:50, R_f 0,45), čímž se získá požadovaná sloučenina (280 mg, 55% výtěžek). ¹H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 1,40 (brs, 9H), 3,16 (dd, $J=12,6$, 3,8 Hz, 1H), 3,20–3,35 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,85–4,05 (m, 3H), 4,70 (dd, $J=5,8$, 4,1 Hz, 1H), 5,42 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J=17,6$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=17,7$, 10,9 Hz, 1H), 6,95 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 302 ($M+H$)⁺.

50

Příklad 69C

(1*S*,5*R*)-6-(5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

5

Produkt podle příkladu 69B (140 mg, 0,46 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (2 ml) v CH₂Cl₂ (2 ml) při pokojové teplotě. Po hodinovém míchání se směs koncentruje a zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (80 mg, 86% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,57 (dd, J=12,8, 3,7 Hz, 1H), 2,75 (dd, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,10–3,30 (m, 3H), 3,65 (dd, J=7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,40 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J=17,6 Hz), 6,70 (dd, J=17,6, 11,2 Hz, 1H), 6,95 (t, J=2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 202 (M+H)⁺.

15

Příklad 69D

(1*S*,5*R*)-6-(5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

20

Produkt podle příkladu 69C (80 mg, 0,40 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě pevné látky (62 mg, 50% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,20 (dd, J=12,6, 3,4 Hz, 1H), 3,35–3,40 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,70–3,85 (m, 3H), 4,05 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, J=6,1, 3,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,90 (d, J=17,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,76 (dd, J=17,9, 11,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J=2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 202 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂BrN₃•1,60C₄H₄O₄•1,3•H₂O: C, 42,52; H, 4,57. Zjištěno: C, 42,16; H, 4,60.

30

Příklad 70

5-[(1*S*,5*R*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitril-fumarát

35

Příklad 70A

benzyl-(1*R*,5*R*)-6-(5-kyano-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

40

Produkt podle příkladu 54D (930 mg, 4 mmol) a 3-brom-5-kyanopyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, EtOAc: hexan, 50:50, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (810 mg, 61% výtěžek): ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,20 (dd, J=12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,30–3,40 (m, 2H), 3,65 (dd, J=8,2, 3,4 Hz, 1H), 3,96–4,10 (m, 3H), 4,74 (dd, J=6,1, 4,0 Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 7,15 (dd, J=2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,96 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

45

Příklad 70B

50

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-(5-kyano-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Roztok produktu podle příkladu 70A (800 mg, 2,40 mmol) v ethanolu (40 ml) se smíchá s 10% palladiem na aktivním uhlí (400 mg) a suspenze se míchá pod atm. H₂ (101,3 kPa) při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Směs se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (660 mg, 3 mmol) a míchá po dalších 6 hodin. Směs se filtruje a filtrát koncentruje. Zbytek se čistí chro-

55

matografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5, R_f 0,6), čímž se získá požadovaná sloučenina (300 mg, 41% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 1,40 (brs, 9H), 3,20 (dd, J=12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,30–3,40 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,85–4,10 (m, 3H), 4,74 (dd, J=6,1, 4,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺.

Příklad 70C

5–[(1*S*,5*R*)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitril

Produkt podle příkladu 70B (300 mg, 1,0 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou podle způsobu z příkladu 46B. Surová látka se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (110 mg, 55% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,58 (dd, J=12,9, 3,0 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,15–3,30 (m, 3H), 3,65 (dd, J=8,2, 3,8 Hz, 1H), 4,00 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=5,7, 3,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,83 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺. [α]_D²⁰: 20,6° (c, 0,335, MeOH).

Příklad 70D

5–[(1*S*,5*R*)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitril-fumarát

Produkt podle příkladu 70C (100 mg, 0,50 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě pevné látky (140 mg, 90% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,20 (dd, J=12,7, 3,7 Hz, 1H), 3,35–3,40 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,70–3,85 (m, 3H), 4,10 (t, J=8,1 Hz, 1H), 5,00 (dd, J=6,5, 3,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,36 (dd, J=2,7, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,4 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₂N₄•2,00C₄H₄O₄•1,20H₂O: C, 50,27; H, 4,97. Zjištěno: C, 49,83; H, 4,30.

Příklad 71

(1*S*,5*R*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan

Příklad 71A

benzyl-(1*R*,5*R*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 54D (920 mg, 4 mmol) a 3,5-dibrompyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, EtOAc: hexan, 50:50, R_f 0,4), čímž se získá požadovaná sloučenina (1,03 g, 66% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,20 (dd, J=12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,30–3,40 (m, 2H), 3,65 (dd, J=7,8, 3,7 Hz, 1H), 3,92–4,10 (m, 3H), 4,74 (dd, J=6,1, 4,0 Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 7,05 (t, J=2,1 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,68 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 390 (M+2+H)⁺, 388 (M+H)⁺.

Příklad 71B

(1*S*,5*R*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

5

Produkt podle příkladu 71A (1,00 g, 2,58 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou podle způsobu z příkladu 46B. Surová látka se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH: NH₃, H₂O, 90:10:1, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,58 g, 89% výtěžek): ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,18 (dd, J=12,5, 3,4 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,68 (dd, J=6,1, 3,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 256 (M+2+H)⁺, 254 (M+H)⁺.

10

Příklad 71C

15

(1*S*,5*R*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

20

Produkt podle příkladu 71B (75 mg, 0,30 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě pevné látky (85 mg, 78% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3,20 (dd, J=12,7, 3,7 Hz, 1H), 3,35–3,40 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,70–3,82 (m, 3H), 4,05 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,96 (dd, J=6,6, 3,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 256 (M+2+H)⁺, 254 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂BrN₃Cl•2,45C₄H₄O₄•1,00H₂O: C, 42,46; H, 4,35; N, 7,50. Zjištěno: C, 42,16; H, 4,30; N, 7,74.

25

Příklad 72

(1*S*,5*R*)-6-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

30

Příklad 72A

35

tert-butyl-(1*R*,5*R*)-6-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

40

Produkt podle příkladu 69B (130 mg, 0,43 mmol) v acetonitrilu (10 ml) při teplotě –20 °C se nechá reagovat s *N*-bromsukcinimidem (73 mg, 0,41 mmol) v acetonitrilu předem ochlazeném na teplotu –10 až –20 °C. Reakční směs se zhasí vodou (5 ml) a zředí ethylacetátem (50 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (2 x 10 ml), koncentrují a zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, EtOAc: hexan, 30:70; R_f 0,60), čímž se získá požadovaná sloučenina (100 mg, 61% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 1,40 (brs, 9H), 3,16 (dd, J=12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,20–3,35 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,85–4,05 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,42 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,90 (d, J=17, 6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=17,7, 10,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 382 (M+2+H)⁺, 380 (M+H)⁺.

45

Příklad 72B

50

(1*S*,5*R*)-6-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

55

Produkt podle příkladu 72A (100 mg, 0,26 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou podle způsobu z příkladu 69C. Surová látka se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,4), čímž se získá požadovaná sloučenina (70 mg, 96% výtěžek): ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,57 (dd, J=12,6, 4,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J=12,5,

6,4 Hz, 1H), 3,10–3,30 (m, 3H), 3,70 (dd, $J=7,8$, 3,4 Hz, 1H), 3,90 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J=6,1$, 3,3 Hz, 1H), 5,45 (d, $J=11,19$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J=17,3$ Hz), 6,95 (dd, $J=17,6$, 11,2 Hz, 1H), 7,00 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=3,0$ Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 282 (M+2+H)⁺, 280 (M+H)⁺.

5

Příklad 72C

(1*S*,5*R*)-6-(6-brom-5-vinyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

10 Produkt podle příkladu 72B (70 mg, 0,25 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě pevné látky (85 mg, 87% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,16 (dd, $J=12,6$, 3,4 Hz, 1H), 3,35–3,40 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,70–3,85 (m, 3H), 4,05 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J=6,1$, 3,4 Hz, 1H), 5,50 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J=17,6$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,96 (dd, $J=17,9$, 10,9 Hz, 1H), 7,10 (t, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=3,1$ Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 282 (M+2+H)⁺, 282 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂BrN₃•1,00C₄H₄O₄: C, 48,50; H, 4,58. Zjiště-

15 no: C, 48,15; H, 4,14.

20

Příklad 73

(3*aR*,6*aR*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

25

Příklad 73A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

30 Produkt podle příkladu 14D (3,53 g, 16,3 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) a vodě (10 ml) se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (3,60 g, 16,3 mmol). Směs se míchá po dobu 15 minut a pak zředí diethyletherem (30 ml). Organická vrstva se promyje vodou (10 ml), suší nad Na₂SO₄, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (4,70 g, 14,9 mmol, 91 % výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

35

Příklad 73B

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

40

Produkt podle příkladu 73A (4,70 g, 14,9 mmol) a 20% Pd(OH)₂/C (wet, 1,01 g) v CH₃OH (50 ml) se míchá při teplotě 50 °C pod atm. 0,41 MPa H₂. Po skončení absorpce H₂ se reakční směs nechá vychladnout na pokojovou teplotu, filtruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 9:1:0,1 CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH), čímž se získá požadovaná

45 sloučenina (2,19 g, 10,3 mmol, 69% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 213 (M+H)⁺.

Příklad 73C

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

50

Produkt podle příkladu 73B (0,510 g, 2,40 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,0240 mmol), BINAP (45 mg, 0,0720 mmol), 3-brom-5-chlorpyridin (0,510 g, 2,60 mmol) a *tert*-butoxid sodný (0,460 g, 4,80 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná

55 sloučenina (0,450 g, 1,39 mmol, 58% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Příklad 73D

(3a*R*,6a*R*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 73C (0,450 g, 1,39 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,300 g, 1,34 mmol, 96% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 224 (M+H)⁺.

Příklad 73E

(3a*R*,6a*R*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

Produkt podle příkladu 73D (0,300 g, 1,34 mmol) a kyselina fumarová (0,156 g, 1,34 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,380 g, 1,12 mmol, 83% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,00 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,13 (dd, *J*=8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 224 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•C₄H₄O₄: C, 53,02; H, 5,34; N, 12,37. Zjištěno: C, 52,84; H, 5,43; N, 12,22.

Příklad 74

bis(4-methylbenzensulfonát) 5-[(1*R*,5*S*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitrilu

Příklad 74A

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(5-kyano-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 52D (830 mg, 3,58 mmol) v toluenu (20 ml) se nechá reagovat s Pd₂(dba)₃ (71,0 mg, 0,072 mmol), BINAP (134 mg, 0,214 mmol), Cs₂CO₃ (2,32 g, 7,16 mmol) a 3-brom-5-kyanopyridinem (0,98 g, 5,37 mmol). Směs se zahřívá při teplotě 100 °C pod atmosférou dusíku po dobu 10 hodin a pak nechá vychladnout na pokojovou teplotu a zředí ethylacetátem (100 ml). Hnědý roztok se promyje vodou (2 x 10 ml) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, EtOAc:hexan, 50:50, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (770 mg, 64% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,2 (dd, *J*=12,9, 4 Hz, 1H), 3,30-3,4 (m, 2H), 3,6 (dd, *J*=8,2, 3 Hz, 1H), 3,96-4,10 (m, 3H), 4,74 (dd, *J*=6,1, 4,0 Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 7,15 (dd, *J*=2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,96 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 335 (M+H)⁺.

Příklad 74B

5-[(1*R*,5*S*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitril

Produkt podle příkladu 74A (600 mg, 1,8 mmol) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (5 ml) při teplotě 65 až 70 °C po dobu 1,5 hodiny. Směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se alkalizuje na pH = 10 pomocí 10% roztoku NaOH a míchá při pokojové teplotě po dobu 10 minut. Směs se extrahuje s CHCl₃ (3 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (2 x 10 ml) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (290 mg, 80% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,55 (dd, *J*=12,9, 3,0 Hz,

1H), 2,74 (dd, $J=12,2, 6,1$ Hz, 1H), 3,15–3,30 (m, 3H), 3,65 (dd, $J=8,2, 3,8$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J=5,4, 3,7$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,83 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺ α_{D}^{20} : –20,0° (c, 0,520, MeOH).

5

Příklad 74C

bis(4-methylbenzensulfonát) 5-[(1*R*,5*S*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitril

10 Produkt podle příkladu 74B (250 mg, 1,25 mmol) se nechá reagovat s monohydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (450 mg, 2,5 mmol) ve směsi 2-propanolu (10 ml) a ethylacetátu (10 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (565 mg, 83% výtěžek).
 15 ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,40 (s, 6H), 3,20 (dd, $J=12,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,72 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J=8,5, 3,4$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J=6,5, 3,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=8,1$ Hz, 4H), 7,68 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=2,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=1,4$ Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₂N₄•2,00TsOH: C, 55,13; H, 5,18; N, 10,29. Zjištěno: C, 54,90; H, 5,12; N, 9,96.

20

Příklad 74D

(D)-tartarát 5-[(1*R*,5*S*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitrilu

25

Produkt podle příkladu 74B (100 mg, 0,5 mmol) v methanolu (5 ml) se nechá reagovat s (D)-tartarovou kyselinou (75 mg, 0,5 mmol) a směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (137 mg, 78% výtěžek). Teplota tání 205 až 210 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz)
 30 δ 2,74 (dd, $J=12,9, 3,4$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J=12,2, 6,4$ Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,30 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J=8,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J=6,4, 3,7$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=2,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₂N₄•0,5C₄H₆O₆•1,0OH₂O: C, 53,24; H, 5,84; N, 19,10. Zjištěno: C, 53,76; H, 5,80; N, 17,81.

35

Příklad 75

(3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

40

Příklad 75A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

45

Produkt podle příkladu 73B (0,500 g, 2,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,0236 mmol), BINAP (45 mg, 0,0720 mmol), 3-brompyridin (0,250 ml, 2,59 mmol) a *tert*-butoxid sodný (0,45 g, 4,70 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,380 g, 1,31 mmol, 56% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

50

Příklad 75B

(3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 75A (0,380 g, 1,31 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,240 g, 1,28 mmol, 97% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H)⁺.

Příklad 75C

(3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

Produkt podle příkladu 75B (0,240 g, 1,28 mmol) a kyselina fumarová (0,147 g, 1,28 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,130 g, 0,385 mmol, 30% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,01 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,50 (dt, *J*=12,5, 5,7 Hz, 2H), 3,71 (dt, *J*=9,5, 7,1 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,12 (ddd, *J*=8,5, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J*=8,5, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃•C₄H₄O₄•0,5CH₃OH•H₂O: C, 56,44; H, 6,57; N, 12,74. Zjištěno: C, 56,71; H, 6,42; N, 12,46.

Příklad 76

2-brom-5-[(1*R*,5*S*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitril-fumarát

Příklad 76A

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(5-kyano-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 52D (0,800 g, 3,40 mmol) v toluenu (34 ml) se nechá reagovat s 3-kyano-5-brompyridinem (0,690 g, 3,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,064 g, 0,10 mmol), BINAP (0,086 g, 0,10 mmol) a Cs₂CO₃ (0,221 g, 6,80 mmol) a reakce se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin. Směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje (47 %, 0,530 g). MS (DCI/NH₃) *m/z* 335 (M+H)⁺.

Příklad 76B

terc-butyl-(1*S*,5*S*)-6-(5-kyano-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 76A (0,312 g) v methanolu (30 ml) se nechá reagovat s 10% Pd/C (0,100 g) a směs se míchá při pokojové teplotě pod 101,3 kPa H₂ po dobu 1 hodiny. Reakce se filtruje a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu (20 ml) a nechá reagovat s di-terc-butyl-dikarbonátem (0,387 g, 1,80 mmol) a triethylaminem (0,152 g, 1,50 mmol). Reakce se míchá při pokojové teplotě přes noc a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexan 1:1), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje (59 %, 0,265 g). MS (DCI/NH₃) *m/z* 301 (M+H)⁺.

Příklad 76C

tert-butyl-(1*S*,5*S*)-6-(6-brom-5-kyano-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 76B (0,263 g, 0,90 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se nechá reagovat s *N*-bromsukcinimidem (0,149 g, 0,80 mmol) při teplotě -20 °C. Po 10 minutovém míchání se reakční směs zhasí vodou (5,0 ml) a extrahuje methylenchloridem (100 ml). Organická fáze se suší (MgSO₄), filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexan 1:1), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky (29 %, 0,098 g). MS (DCI/NH₃) *m/z* 379 (M+H)⁺.

Příklad 76D

2-brom-5-[(1*R*,5*S*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-6-yl]nikotinonitril-fumarát

Produkt podle příkladu 76C (0,098 g, 0,30 mmol) v dichlormethanu (5,0 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (5,0 ml). Po hodinovém míchání při pokojové teplotě se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku, zbytek čistí chromatografií (SiO₂, 10% methanol/CH₂Cl₂/1 % NH₄OH), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje (0,051 g) v 61 % výtěžku. Fumarátová sůl se připraví ve formě bělavé pěny. ¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 3,17–3,28 (dd, *J*=3,0, 12,0 Hz, 1H), 3,28–3,38 (m, 2H), 3,43–3,52 (m, 1H), 3,68–3,72 (m, 2H), 4,08 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,93–4,98 (m, 1H), 7,40 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=3,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 279 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₉H₁₉N₄O₈Br: C, 44,63; H, 3,75; N, 10,96. Zjištěno: C, 44,26; H, 3,91; N, 10,68.

Příklad 77

(3*aS*,6*aS*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

Příklad 77A

tert-butyl-(3*aS*,6*aS*)-1-[(1*R*)-1-fenylethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 15A (4,33 g, 20,0 mmol) v tetrahydrofuranu (60 ml) a vodě (15 ml) se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (4,15 g, 19,0 mmol). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a pak zředí diethyletherem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodou (20 ml). Spojené vodné vrstvy se znovu extrahují diethyletherem (30 ml) a spojené diethyletherové fáze se suší nad Na₂SO₄, filtrují a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 50% ethylacetát/hexan), čímž se získá požadovaná sloučenina (4,90 g, 15,5 mmol, 77% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 317 (M+H)⁺.

Příklad 77B

tert-butyl-(3*aS*,6*aS*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 77A (4,90 g, 15,5 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 73B, čímž se získá požadovaná sloučenina (3,24 g, 15,3 mmol, 99% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 213 (M+H)⁺.

Příklad 77C

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 77B (0,520 g, 2,45 mmol), Pd₂(dba)₃ (22,4 mg, 0,0245 mmol), BINAP (46,0 mg, 0,0735 mmol), 5-brom-2-chlorpyridin (0,520 g, 2,69 mmol) a *tert*-butoxid sodný (0,470 g, 4,90 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,390 g, 1,20 mmol, 49% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 324 (M+H)⁺.

Příklad 77D

(3a*S*,6a*S*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 77C (0,390 g, 1,20 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,260 g, 1,16 mmol, 97% výtěžek), která se použije přímo v následujícím kroku.

Příklad 77E

(3a*S*,6a*S*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-fumarát

Produkt podle příkladu 77D (0,260 g, 1,16 mmol) a kyselina fumarová (0,135 g, 1,16 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,310 g, 0,912 mmol, 79% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 500 MHz) δ 2,00 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,50 (dt, *J*=12,5, 5,9 Hz, 2H), 3,67 (dt, *J*=9,7, 6,3 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,12 (dd, *J*=8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 224 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄ClN₃•C₄H₄O₄: C, 53,02; H, 5,34; N, 12,37. Zjištěno: C, 52,86; H, 5,31; N, 12,30.

Příklad 78

(3a*S*,6a*S*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 78A

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-1-(3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 77B (0,560 g, 2,64 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0,0262 mmol), BINAP (49 mg, 0,0787 mmol), 3-brompyridin (0,28 ml, 2,90 mmol) a *tert*-butoxid sodný (0,510 g, 5,30 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,600 g, 2,07 mmol, 79% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 290 (M+H)⁺.

Příklad 78B

(3a*S*,6a*S*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 78A (0,600 g, 2,07 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,390 g, 2,06 mmol, 99% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H)⁺.

Příklad 78C

(3a*S*,6a*S*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

5

Produkt podle příkladu 78B (0,390 g, 2,06 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 58D, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,362 g, 1,36 mmol, 66% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,11 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,65 (dt, J=12,9, 6,1 Hz, 1H), 3,77 (dt, J=10,2, 7,4 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,12 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H-2HCl)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃•2HCl•0,25H₂O: C, 49,54; H, 6,61; N, 15,76. Zjištěno: C, 49,46; H, 6,65; N, 15,76.

10

Příklad 79

15

5-[(1*R*,5*R*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-3-yl]nikotinonitril-fumarát

Příklad 79A

20

tert-butyl-(1*S*,5*R*)-3-(5-kyano-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-6-karboxylát

25

Produkt podle příkladu 80A (198 mg, 1,0 mmol) a 5-brom-3-kyanopyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, hexan:EtOAc, 50:50, R_f 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (120 mg, 40% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 3,00 (dd, J=11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,85 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J=12,2 Hz, m, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,20 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺.

30

Příklad 79B

5-[(1*R*,5*R*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-3-yl]nikotinonitril-fumarát

35

Produkt podle příkladu 79A (120 mg, 0,40 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (2 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje a zbytek neutralizuje na pH přibližně 9 pomocí 5% roztoku NaOH. Směs se pak extrahuje s CHCl₃ (3 x 50 ml) a spojené organické fáze se koncentrují. Zbytek se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C, čímž se získá požadovaná sloučenina (84 mg, 67% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,14 (dd, J=10,6, 6,2 Hz, 1H), 3,24 (dd, J=12,8, 5,0 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (dd, J=11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,18 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J=10,9, 8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 7,65 (dd, J=2,9, 1 Hz, 1H), 8,33 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J=2,8 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₂N₄H•1,0C₄H₄O₄•0,5H₂O: C, 55,38; H, 5,27; N, 17,22. Zjištěno: C, 55,00; H, 5,27; N, 17,00.

45

Příklad 80

50

(1*R*,5*R*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Příklad 80A

tert-butyl-(1*S*,5*R*)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-6-karboxylát

Produkt podle příkladu 54D (2,32 g, 10 mol) se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem podle způsobu z příkladu 38I, pak hydrogenuje palladiem na aktivním uhlí podle způsobu z příkladu 38J, čímž se získá požadovaná sloučenina (1,52 g, 76% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,47 (dd, *J*=12,9, 3,7 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J*=12,2, 5,7 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 3,24 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,64 (dd, *J*=6,1, 3,8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) *m/z* 216 (M+NH₄)⁺, 199 (M+H)⁺.

Příklad 80B

tert-butyl-(1*S*,5*R*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-6-karboxylát

Produkt podle příkladu 80A (198 mg, 1,0 mmol) a 5-brom-2-chlorpyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, hexan: EtOAc, 50:50, *R_f* 0,3), čímž se získá požadovaná sloučenina (80 mg, 25% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 2,90 (dd, *J*=10,6, 4,1 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J*=10,2, 6,4 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,77 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 7,26 (d, *J*=1,7 Hz, 2H), 7,85 (t, *J*=1,8 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 329 (M+2+NH₄)⁺, 327 (M+NH₄)⁺.

Příklad 80C

(1*R*,5*R*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Produkt podle příkladu 80B (80 mg, 0,26 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (2 ml) při pokojové teplotě a míchá po dobu 1 hodiny. Směs se koncentruje a zbytek neutralizuje na pH přibližně 9 pomocí 5% roztoku NaOH. Směs se extrahuje CHCl₃ (3 x 50 ml) a spojené organické fáze se koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C, čímž se získá požadovaná sloučenina (26,0 mg, 31 % výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 3,05 (dd, *J*=10,1, 5,1 Hz, 1H), 3,15 (dd, *J*=12,6, 5,1 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,75 (dd, *J*=11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,90 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,10 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J*=11,2, 8,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J*=6,8, 4,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,34 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=2,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 229 (M+2+NH₄)⁺, 227 (M+NH₄)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₀H₁₂ClN₃•1,1C₄H₆O₆•0,3OH₂O: C, 50,46; H, 12,26; N, 19,10. Zjištěno: C, 50,25; H, 4,65; N, 11,73.

Příklad 81

5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitril

Příklad 81A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-1-(5-kyano-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 73B (0,570 g, 2,69 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,0269 mmol), BINAP (50 mg, 0,0810 mmol), 3-brom-5-kyanopyridin (0,540 g, 2,95 mmol) a *tert*-butoxid sodný (0,520 g, 5,40 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,400 g, 1,27 mmol, 47% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 315 (M+H)⁺.

Příklad 81B

5-((3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitril

Produkt podle příkladu 81A (0,400 g, 1,27 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (97 mg, 0,450 mmol, 35% výtěžek), která se použije přímo v následující reakci.

Příklad 81C

5-((3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitril-fumarát

Produkt podle příkladu 81B (97 mg, 0,450 mmol) a kyselina fumarová (53 mg, 0,450 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (110 mg, 0,301 mmol, 67% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,04 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,55 (dt, *J*=12,5, 5,7 Hz, 2H), 3,70 (dt, *J*=9,8, 7,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, *J*=7,8, 7,2, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,38 (dd, *J*=2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 215 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₄N₄•1,3C₄H₄O₄: C, 56,57; H, 5,30; N, 15,34. Zjištěno: C, 56,63; H, 5,32; N, 14,99.

Příklad 82

(3a*S*,6a*S*)-1-(5-hydroxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Příklad 82A

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-1-[5-(benzyloxy)-3-pyridyl]hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 77B (1,05 g, 4,95 mmol), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0,0495 mmol), BINAP (92 mg, 0,148 mmol), 3-benzyloxy-5-brompyridin (1,44 g, 5,40 mmol) a *tert*-butoxid sodný (0,950 g, 9,89 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (1,27 g, 3,21 mmol, 65% výtěžek).

Příklad 82B

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-1-(5-hydroxy-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-karboxylát

Produkt podle příkladu 82A (1,27 g, 3,21 mmol) v methanolu (25 ml) se nechá reagovat s formiátem amonným (2,00 g, 30,2 mmol) a 10% Pd/C (0,27 g, wet). Směs se zahřívá při refluxu a míchá po dobu 20 hodin, pak se nechá vychladnout na pokojovou teplotu, filtruje přes Celit a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá surová požadovaná sloučenina, které se použije přímo v následující reakci bez dalšího čištění. MS (DCI/NH₃) *m/z* 306 (M+H)⁺.

Příklad 82C

(3a*S*,6a*S*)-1-(5-hydroxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol

Produkt podle příkladu 82B (3, 21 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,250 g, 1,22 mmol, 38% výtěžek pro dva kroky). MS (DCI/NH₃) *m/z* 206 (M+H)⁺.

Příklad 82D

(3a*S*,6a*S*)-1-(5-hydroxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-dihydrochlorid

Produkt podle příkladu 82C (0,250 g, 1,22 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 58D, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,320 g, 0,793 mmol, 65% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,08 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,72 (dt, *J*=9,5, 6,8 Hz, 1H), 4,55 (ddd, *J*=7,8, 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 206 (M+H-2HCl)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃O•2,5HCl•2NH₄Cl: C, 32,75; H, 6,37; N, 17,36. Zjištěno: C, 33,11; H, 6,71; N, 17,77.

Příklad 83

5-((3a*S*,6a*S*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitril-fumarát

Příklad 83A

tert-butyl-(3a*S*,6a*S*)-1-(5-kyano-3-pyridyl)hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)karboxylát

Produkt podle příkladu 77B (1,15 g, 5,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,0596 mmol), BINAP (101 mg, 0,160 mmol), 3-brom-5-kyanopyridin (1,09 g, 5,96 mmol) a *tert*-butoxid sodný (1,04 g, 10,8 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (1,35 g, 4,29 mmol, 79% výtěžek).

Příklad 83B

5-((3a*S*,6a*S*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitril

Produkt podle příkladu 83A (1,35 g, 4,29 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá surová požadovaná sloučenina (> 100 %), která se použije přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Příklad 83C

5-((3a*S*,6a*S*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitril-fumarát

Surový produkt podle příkladu 83B (přibližně 4,29 mmol) a kyselina fumarová (0,501 g, 4,29 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,510 g, 1,54 mmol, 36% výtěžek pro dva kroky). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,03 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,42 (dd, *J*=5,7, 4,0 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,52

(dd, $J=12,5$, $5,7$ Hz, 1H), 3,70 (dt, $J=9,9$, $6,8$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,38 (dd, $J=3,1$, $1,7$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 215 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$)⁺; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 58,17; H, 5,49; N, 16,96. Zjištěno: C, 58,17; H, 5,73; N, 17,32.

Příklad 84

(1*R*,5*S*)-6-(5-ethynyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Příklad 84A

tert-butyl-(1*S*,5*S*)-6-{5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3-pyridyl}-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 96A (120 mg, 0,34 mmol) se nechá reagovat s ethynyltrimethylsilanem podle způsobu z příkladu 68A. Požadovaná sloučenina se čistí chromatografií (SiO_2 , EtOAc:hexan, 50:50, R_f 0,50), čímž se získá požadovaná sloučenina (90 mg, 71% výtěžek). ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 0,05 (s, 9H), 1,40 (brs, 9H), 3,16 (dd, $J=12,6$, $3,6$ Hz, 1H), 3,20–3,35 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,85–4,05 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 7,48 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,67 (m, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 84B

(1*R*,5*S*)-6-(5-ethynyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 84A (90 mg, 0,24 mmol) se nechá reagovat s roztokem $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (1M v THF, 2 ml) při pokojové teplotě. Po 20 minutovém míchání se směs zředí ethylacetátem (50 ml), promyje vodou (2 x 5 ml) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (2,5 ml) v CH_2Cl_2 (2,5 ml) při pokojové teplotě. Po 1 hodinovém míchání se směs koncentruje a zbytek čistí chromatografií (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH , 90:10:1, R_f 0,2), čímž se získá požadovaná sloučenina (45 mg, 94% výtěžek). ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 2,75 (dd, $J=12,9$, $3,4$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J=12,2$, $6,5$ Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,30 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J=12,19$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J=7,8$, $3,3$ Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,96 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J=6,1$, $3,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=2,7$, $1,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 84C

(1*R*,5*S*)-6-(5-ethynyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Produkt podle příkladu 84B (45 mg, 0,226 mmol) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou podle způsobu z příkladu 46C. Požadovaná sloučenina se získá ve formě pevné látky (51,0 mg, 73% výtěžek). ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 3,16 (dd, $J=12,6$, $3,7$ Hz, 1H), 3,35–3,40 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,70–3,85 (m, 3H), 3,95 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J=6,1$, $3,4$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,10 (dd, $J=2,4$, $2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\cdot 1,2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6\cdot 1,00\text{H}_2\text{O}$: C, 56,59; H, 5,60; N, 11,78. Zjištěno: C, 56,92; H, 4,98; N, 11,18.

Příklad 85

(1*R*,5*S*)-6-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Příklad 85A

benzyl-(1*S*,5*S*)-5,6-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 52D (451 mg, 1,94 mmol) se kopuluje s 2,3-dichlor-5-jodpyridinem (805 mg, 2,94 mmol; patent US 7 733 912) pomocí tris(dibenzylidenaceton)dipalladia ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 36 mg, 0,039 mmol; Alfa Aesar), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (BINAP, 82 mg, 0,13 mmol; Strem) a *tert*-butoxidu sodného (360 mg, 3,75 mmol; Aldrich) podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina (184 mg, 25% výtěžek). MS (DCI/ NH_3) m/z 378, 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 85B

(1*R*,5*S*)-6-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 85A (184 mg, 0,49 mmol) v trifluoroctové kyselině (10 ml) se zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 3 hodin, nechá vychladnout na pokojovou teplotu, koncentruje a zbytek čistí chromatografií na silikagelu (10 až 50% $\text{A}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{A}=\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}-\text{NH}_4\text{OH}$, 75:22, 5:2,5), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě oleje (112 mg, 94 %). MS (DCI/ NH_3) m/z 244, 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 85C

(1*R*,5*S*)-6-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Produkt podle příkladu 85B (110 mg, 0,45 mmol) v ethanolu se nechá reagovat s roztokem kyseliny fumarové (52 mg, 0,45 mmol, Aldrich) v ethanolu a míchá po dobu 2 hodin. Precipitát se spojí filtrací, čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě bělavé pevné látky (105 mg, 65% výtěžek). ¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3,12 (dd, $J=13,4$ Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,44 (ddd, $J=14, 7,3$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J=12, 12$ Hz, 2H), 3,75 (dd, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,92 (dd, $J=6,3$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,20 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 244,246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 46,68; H, 4,20; N, 11,67. Zjištěno: C, 46,61; H, 4,19; N, 11,59.

Příklad 86

(1*R*,5*S*)-6-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-4-methylbenzensulfonát

Příklad 86A

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 52D (940 mg, 4,05 mmol) a 3-brom-5-methoxypyridin (1,13 g, 6,07 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií

(SiO₂, ethylacetát:hexan, 1:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,50 g, 37% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+H)⁺.

5 **Příklad 86B**

(1*R*,5*S*)-6-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

10 Produkt podle příkladu 86A (300 mg, 0,88 mmol) v trifluoroctové kyselině (10 ml) se zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin, ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (150 mg, 83 %). MS (DCI/NH₃) m/z 206 (M+H)⁺.

15 **Příklad 86C**

(1*R*,5*S*)-6-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-4-methylbenzensulfonát

20 Produkt podle příkladu 86B (150 mg, 0,73 mmol) se nechá reagovat s monohydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (153 mg, 0,84 mmol) v ethanolu (4 ml) a ethylacetátu (16 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (182 mg, 67% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2,37 (s, 3H), 3,20 (dd, J=12,6, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,16 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,90 (dd, J=6,5, 3,8 Hz, 1H), 6,54 (t, J=2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J=6,0 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 206 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃O•C₇H₈O₃S: C, 57,28; H, 6,14; N, 11,13. Zjištěno: C, 57,16; H, 6,15; N, 11,0.

30 **Příklad 87**

(1*R*,5*S*)-6-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-4-methylbenzen-sulfonát

35 **Příklad 87A**

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

40 Produkt podle příkladu 52D (1,30 g, 5,60 mmol) a 5-brom-2-chlor-3-methylpyridin (1,73 g, 8,39 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1E. Surový produkt se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexan, 1:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,22 g, 11 % výtěžek), která se používá přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění. MS (DCI/NH₃) m/z 358, 360 (M+H)⁺.

45 **Příklad 87B**

(1*R*,5*S*)-6-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

50 Produkt podle příkladu 87A (220 mg, 0,61 mmol) v trifluoroctové kyselině (6 ml) se zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin, ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje a čistí chromatografií na silikagelu (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě oleje (100 mg, 80% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 224, 226 (M+H)⁺.

55

Příklad 87C

(1*R*,5*S*)-6-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-4-methylbenzen-sulfonát

5

Produkt podle příkladu 87B (100 mg, 0,47 mmol) se nechá reagovat s monohydrátem *p*-toluen-sulfonové kyseliny (85 mg, 0,47 mmol) ve směsi ethanolu a ethylacetátu (1:4, 20 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (133 mg, 72% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,18 (dd, *J*=12,6, 3,7 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,72 (dd, *J*=12,6, 3,7 Hz, 2H), 3,76 (d, 3,7 Hz, 1H), 3,98 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J*=6,5, 3,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=2,8 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 224, 226 (*M*+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₄N₃Cl•C₇H₈O₃S: C, 54,61; H, 5,60; N, 10,61. Zjištěno: C, 54,47; H, 5,51; N, 10,46.

15

Příklad 88

(1*S*,6*R*)-8-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

20

Příklad 88A

tert-butyl-(1*S*,6*R*)-8-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

25

Produkt podle příkladu 61F (0,780 g, 3,68 mmol) se nechá reagovat s Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0,0368 mmol), BINAP (69 mg, 0,110 mmol), 3-brom-5-methoxypyridinem (1,03 g, 5,50 mmol) a Cs₂CO₃ (3,60 g, 11,0 mmol) podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,548 g, 1,72 mmol, 47% výtěžek).

30

Příklad 88B

(1*S*,6*R*)-8-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

35

Produkt podle příkladu 88A (0,540 g, 1,70 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,340 g, 1,55 mmol, 91% výtěžek).

40

Příklad 88C

(1*S*,6*R*)-8-(5-methoxy-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

45

Produkt podle příkladu 88B (1,55 g, 0,710 mmol) a kyseliny fumarové (83 mg, 0,710 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (116 mg, 0,346 mmol, 49% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,31 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (ddd, *J*=12,6, 8,2, 4,5 Hz, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,64 (dd, *J*=14,2, 1,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J*=7,8, 2,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,36 (dt, *J*=8,1, 2,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,55 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=2,2 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 220 (*M*+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₇N₃•C₄H₄O₄•0,5H₂O: C, 55,81; H, 6,44; N, 12,20. Zjištěno: C, 55,69; H, 6,10; N, 11,95.

50

Příklad 89

(1*S*,6*R*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

Příklad 89A

tert-butyl-(1*S*,6*R*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 61F (0,35 g, 1,65 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,0330 mmol), BINAP (41 mg, 0,0660 mmol), 5-brom-2-chlor-3-methylpyridin (0,372 g, 1,82 mmol) a Cs₂CO₃ (0,860 g, 2,64 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (141 mg, 0,418 mmol, 25% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 338 (M+H)⁺.

Příklad 89B

(1*S*,6*R*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

Produkt podle příkladu 89A (0,140 g, 0,418 mmol) a trifluoroctové kyseliny se zpracovává podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (85 mg, 0,359 mmol, 86% výtěžek).

Příklad 89C

(1*S*,6*R*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

Produkt podle příkladu 89B (0,850 g, 0,359 mmol) a kyselina fumarová (42 mg, 0,359 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (97 mg, 0,250 mmol, 70% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-d₄, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (ddd, J=12,5, 8,1, 4,4 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,57 (ddd, J=12,5, 8,5, 4,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=14,6, 2,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=7,1, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (t, J=7,4 Hz, 1H), 4,34 (dt, J=7,8, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,04 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J=2,8 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆ClN₃•1,3C₄H₄O₄: C, 53,16; H, 5,50; N, 10,81. Zjištěno: C, 52,91; H, 5,62; N, 10,86.

Příklad 90

(1*R*,6*S*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

Příklad 90A

tert-butyl-(3*S*,4*S*)-3-amino-4-(hydroxymethyl)-1-piperidinkarboxylát

Pomalejší diastereoizomer podle příkladu 61C (14,4 g, 43,4 mmol) v absolutním ethanolu (200 ml) se nechá reagovat s 10% palladiem na aktivním uhlí (1,50 g) a míchá pod 1 atm. H₂ (101,3 kPa) při teplotě 50 °C po dobu 20 hodin. Směs se nechá vychladnout na pokojovou teplotu, filtruje přes Celit a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (9,90 g, 43,0 mmol, 99% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 231 (M+H)⁺.

Příklad 90B

tert-butyl-(1*R*,6*S*)-8-[(2-nitrofenyl)sulfonyl]-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 90A (9,90 g, 43,0 mmol), triethylamin (17,9 ml, 0,129 mol) a 2-nitrobenzensulfonylchlorid (20,9 g, 94,3 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 61E, čímž se získá požadovaná sloučenina (7,84 g, 19,7 mmol, 46% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 415 (M+NH₄)⁺.

Příklad 90C

tert-butyl-(1*R*,6*S*)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 90B (7,80 g, 19,7 mmol), K₂CO₃ (8,40 g, 60,8 mmol) a thiofenol (2,60 ml, 25,5 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 61F, čímž se získá požadovaná sloučenina (2,80 g, 13,2 mmol, 67% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 213 (M+H)⁺.

Příklad 90D

tert-butyl-(1*R*,6*S*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 90C (365 mg, 1,72 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,0330 mmol), BINAP (41 mg, 0,0660 mmol), 5-brom-2-chlor-3-methylpyridin (388 mg, 1,89 mmol) a Cs₂CO₃ (897 mg, 2,75 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (190 mg, 0,564 mmol, 33% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 338 (M+H)⁺.

Příklad 90E

(1*R*,6*S*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

Produkt podle příkladu 90D (0,190 g, 564 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (133 mg, 0,561 mmol, 99% výtěžek).

Příklad 90F

(1*R*,6*S*)-8-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-fumarát

Produkt podle příkladu 90E (0,130 g, 0,548 mmol) a kyselina fumarová (64 mg, 0,548 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 66D, čímž se získá požadovaná sloučenina (77 mg, 0,182 mmol, 33% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,08 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (ddd, *J*=12,6, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,57 (ddd, *J*=12,8, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J*=14,2, 1,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J*=7,1, 2,3 Hz, 1H), 3,84 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J*=8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,05 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=2,7 Hz, 1H); MS (DCFNHs) *m/z* 238 (M+H-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₆ClN₃•1,6C₄H₄O₄: C, 52,19; H, 5,33; N, 9,92. Zjištěno: C, 52,09; H, 5,22; N, 10,10.

Příklad 91

4-methylbenzensulfonát (1*S*,6*R*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Příklad 91A

tert-butyl-(1*S*,6*R*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 61F (390 mg, 1,84 mmol), Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0,0368 mmol), BINAP (46 mg, 0,0736 mmol), 3-brompyridin (320 mg, 2,02 mmol) a *tert*-butoxid sodný (283 mg, 2,94 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (360 mg, 1,25 mmol, 68% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 290 (M+H)⁺.

Příklad 91B

(1*S*,6*R*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

Produkt podle příkladu 91A (0,360 g, 1,25 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (230 mg, 1,22 mmol, 97% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H)⁺.

Příklad 91C

4-methylbenzensulfonát (1*S*,6*R*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Produkt podle příkladu 91B (60,0 mg, 0,317 mmol) v ethylacetátu (10 ml) a ethanolu (2 ml) se nechají po kapkách reagovat s monohydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (61 mg, 0,317 mmol) v ethylacetátu (2 ml). Po přidání se směs chladí po dobu 16 hodin. Výsledný precipitát se izoluje filtrací, čímž se získá požadovaná sloučenina (110 mg, 0,304 mmol, 96% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,06 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,16 (ddd, *J*=12,5, 8,1, 4,4 Hz, 1H), 3,35 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 3,57 (ddd, *J*=12,9, 8,9, 4,5 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J*=14,6, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J*=7,1, 2,7 Hz, 1H), 3,85 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J*=8,1, 2,7 Hz, 1H), 7,12 (ddd, *J*=8,3, 3,1, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,27 (ddd, *J*=8,3, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,95 (dd, *J*=3,1, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J*=4,7, 1,3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃•C₇H₈O₃S: C, 59,81; H, 6,41; N, 11,62. Zjištěno: C, 59,68; H, 6,40; N, 11,47.

Příklad 92

4-methylbenzensulfonát (1*R*,6*S*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Příklad 92A

tert-butyl-(1*R*,6*S*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 90C (400 mg, 1,89 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,0378 mmol), BINAP (47 mg, 0,0755 mmol), 3-brompyridin (328 mg, 2,08 mmol) a *tert*-butoxid sodný (290 mg, 3,02 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (325 mg, 1,12 mmol, 60% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 290 (M+H)⁺.

Příklad 92B

(1*R*,6*S*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

Produkt podle příkladu 92A (0,325 g, 1,12 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (188 mg, 0,995 mmol, 89% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H)⁺.

Příklad 92C

4-methylbenzensulfonát (1*R*,6*S*)-8-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Produkt podle příkladu 92B (0,120 g, 0,634 mmol) a monohydrát 4-methylbenzensulfonové kyseliny (121 mg, 0,634 mmol) se spojí podle způsobu z příkladu 91C, čímž se získá požadovaná sloučenina (200 mg, 0,553 mmol, 87% výtěžek). ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,05 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (ddd, *J*=12,2, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 3,32 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 3,56 (ddd, *J*=12,9, 8,8, 4,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J*=14,5, 2,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J*=7,1, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (t, *J*=7,1 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J*=8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (ddd, *J*=8,1, 3,1, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,28 (ddd, *J*=8,4, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,93 (dd, *J*=3,1, 0,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J*=4,8, 1,3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 190 (M+H)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃•C₇H₈O₃S: C, 59,81; H, 6,41; N, 11,62. Zjištěno: C, 59,58; H, 6,39; N, 11,59.

Příklad 93

4-methylbenzensulfonát (1*S*,6*R*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Příklad 93A

tert-butyl-(1*S*,6*R*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 61F (392 mg, 1,84 mmol), Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0,0368 mmol), BINAP (46 mg, 0,0736 mmol), 2,3-dichlor-5-jodpyridin (554 mg, 2,02 mmol) a *tert*-butoxid sodný (283 mg, 2,94 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (80 mg, 0,224 mmol, 12% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 358 (M+H)⁺.

Příklad 93B

(1*S*,6*R*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

Produkt podle příkladu 93A (80 mg, 0,224 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (45 mg, 0,175 mmol, 78% výtěžek).

Příklad 93C

4-methylbenzensulfonát (1*S*,6*R*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Produkt podle příkladu 93B (45,0 mg, 0,175 mmol) a monohydrát 4-methylbenzensulfonové kyseliny (33,3 mg, 0,175 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 91C, čímž se získá

požadovaná sloučenina (58 mg, 0,135 mmol, 77% výtěžek). ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 300 MHz) δ 2,04 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,16 (ddd, $J=12,2, 7,4, 4,1$ Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,57 (ddd, $J=12,9, 8,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J=14,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J=7,5, 2,7$ Hz, 1H), 3,90 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,41 (dt, $J=8,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,27 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,70 (m, 3H); MS (DCI/ NH_3) m/z 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: C, 50,24; H, 4,92; N, 9,76. Zjištěno: C, 50,14; H, 4,88; N, 9,67.

Příklad 94

4-methylbenzensulfonát (1*R*,6*S*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Příklad 94A

tert-butyl-(1*R*,6*S*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 90C (390 mg, 1,84 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 mg, 0,0368 mmol), BINAP (46 mg, 0,0736 mmol), 2,3-dichlor-5-jodpyridin (554 mg, 2,02 mmol) a *tert*-butoxid sodný (283 mg, 2,94 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 56A, čímž se získá požadovaná sloučenina (110 mg, 0,308 mmol, 17% výtěžek). MS (DCI/ NH_3) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 94B

(1*R*,6*S*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan

Produkt podle příkladu 94A (110,0 mg, 0,308 mmol) a trifluoroctová kyselina se zpracovávají podle způsobu z příkladu 64C, čímž se získá požadovaná sloučenina (74 mg, 0,288 mmol, 93% výtěžek).

Příklad 94C

4-methylbenzensulfonát (1*R*,6*S*)-8-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu

Produkt podle příkladu 94B (74 mg, 0,288 mmol) a monohydrát 4-methylbenzensulfonové kyseliny (55 mg, 0,288 mmol) se sloučí podle způsobu z příkladu 91C, čímž se získá požadovaná sloučenina (83 mg, 0,193 mmol, 67% výtěžek). ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 300 MHz) δ 2,04 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,17 (ddd, $J=11,8, 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,56 (ddd, $J=13,2, 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J=14,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J=7,4, 2,7$ Hz, 1H), 3,89 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,41 (dt, $J=8,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,27 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,71 (d, $J=2,7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: C, 50,24; H, 4,92; N, 9,76. Zjištěno: C, 50,09; H, 4,94; N, 9,64.

Příklad 95

4-methylbenzensulfonát (1*R*,5*S*)-6-(6-brom-5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]-heptanu

Příklad 95A

benzyl-(1*S*,5*S*)-6-(6-brom-5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 86A (330 mg, 0,99 mmol) v acetonitrilu (8 ml) se nechá reagovat s *N*-bromosukcinimidem (176 mg, 0,99 mmol) v acetonitrilu (4 ml) při teplotě -42 °C. Po 20 minutách se směs nechá ohřát na pokojovou teplotu a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexan, 30:70), čímž se získá požadovaná sloučenina (110 mg, 26% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 218, 220 (M+H)⁺.

Příklad 95B

(1*R*,5*S*)-6-(6-brom-5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan

Produkt podle příkladu 95A (110 mg, 0,26 mmol) v trifluoroctové kyselině (6 ml) se zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin, ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:10:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (60 mg, 83% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 284,286 (M+H)⁺.

Příklad 95C

4-methylbenzensulfonát (1*R*,5*S*)-6-(6-brom-5-methoxy-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]-heptanu

Produkt podle příkladu 95B (60 mg, 0,26 mmol) se nechá reagovat s monohydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (40 mg, 0,26 mmol) v ethanolu (4 ml) a ethylacetátu (16 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Precipitát se izoluje filtrací a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá požadovaná sloučenina (61 mg, 52% výtěžek). ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 2,37 (s, 3H), 3,20 (dd, *J*=12,6, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,06 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J*=6,5, 3,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=6,0 Hz, 2H); 7,27 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=6,0 Hz, 2H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 284, 286 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₁₁H₁₅N₃O•1,33C₇H₈O₃S•0,33H₂O: C, 46,99; H, 4,91; N, 8,09. Zjištěno: C, 46,93; H, 4,88; N, 8,07.

Příklad 96

(1*R*,5*S*)-6-(5-azido-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Příklad 96A

tert-butyl-(1*S*,5*S*)-6-(5-brom-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

Produkt podle příkladu 53B (360 mg, 1,42 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se nechá reagovat s di-*tert*-butyl-dikarbonátem (463 mg, 2,13 mmol; Aldrich). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, 10 až 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (475 mg, 94% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 354,356 (M+H)⁺.

Příklad 96B

tert-butyl-(1*S*,5*S*)-6-(5-azido-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-3-karboxylát

- 5 Produkt podle příkladu 96A (475 mg, 1,34 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) se nechá reagovat s *n*-butyllithiem (1,6M v hexanech, 0,900 ml, 1,44 mmol; Aldrich) po kapkách po dobu 10 minut při teplotě -78°C pod dusíkovou atmosférou. Tmavý roztok se míchá při teplotě -78°C po dobu 15 minut, poté se přes kanylu v průběhu 5 minut přidává roztok trisylazidu (673 mg, 2,18 mmol; připravený podle *Org. Synth. Coll.*, vol. V, 179) v tetrahydrofuranu (5 ml).
- 10 Barva směsi rychle ze světlá na oranžovou. Po dalším 30 minutovém míchání se reakce zhasí přidáním kyseliny octové (0,4 ml) a pak nechá ohřát pomalu na pokojovou teplotu. Směs se nechá reagovat s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje (2x) s ethylacetátem. Spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtrují a filtrát koncentruje. Zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , 10 až 100% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (275 mg, 65% výtěžek). MS (DCI/ NH_3) m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 15

Příklad 96C

- 20 (1*R*,5*S*)-6-(5-azido-3-pyridyl)-3,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan-fumarát

Roztok produktu podle příkladu 96B (134 mg, 0,42 mmol) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) při teplotě 0°C se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (1 ml). Směs se nechá ohřát pomalu na pokojovou teplotu, pak koncentruje za vakuu a čistí chromatografií na silikagelu (10 až 60% $\text{A}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{A}=\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$, 75:22, 5:2,5), čímž se získá volná báze požadované sloučeniny (77 mg, 0,36 mmol, 84% výtěžek). Volná báze v ethanolu (1 ml) se nechá reagovat s roztokem kyseliny fumarové (40 mg, 0,34 mmol; Aldrich) ve směsi ethanolu a ethylacetátu (4 ml) a míchá po dobu 12 hodin. Precipitát se spojí filtrací, čímž se získá požadovaná sloučenina (60 mg, 51 % výtěžek) ve formě hnědé pevné látky. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3,15 (dd, $J=13,3$ Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (ddd, $J=14, 7, 3$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J=13, 12$ Hz, 2H), 3,78 (dd, $J=8, 3$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J=8$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J=6, 4$ Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,66 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=2$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 217 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6 \cdot 1,08\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 50,35; H, 4,82; N, 24,60. Zjištěno: C, 50,75; H, 4,96; N, 24,23.

25

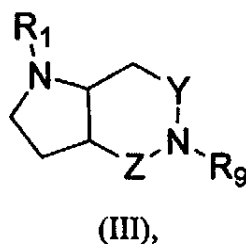
30

- 35 Předchozí popis slouží pouze pro ilustraci a nemá nikterak limitovat rozsah předloženého vynálezu. Změny, které jsou odborné veřejnosti zřejmé, spadají rovněž do rozsahu a charakteru předloženého vynálezu, který je plně definován v příložených patentových nárocích.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

- 45 1. Diazabicyklický derivát obecného vzorce III



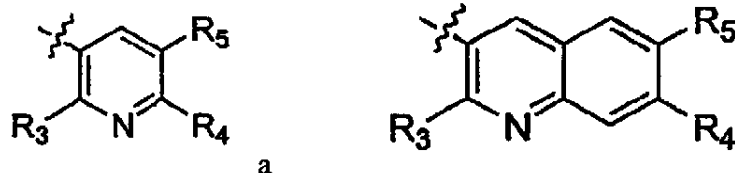
nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, kde

Y je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH_2 a CH_2CH_2 ;

- 5 Z je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH_2 a CH_2CH_2 , za předpokladu, že pokud Y je CH_2CH_2 , pak Z je kovalentní vazba, a dále za předpokladu, že pokud Z je CH_2CH_2 , pak Y je kovalentní vazba;

substituent R_1 je vybrán ze skupiny sestávající se z

10



substituent R_3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C_1 – C_{10} alkylové skupiny a halogenu;

15

substituent R_4 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku,

C_1 – C_{10} alkoxy skupiny, C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminoskupiny, halogenu a nitro skupiny;

20

R_5 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C_2 – C_{10} alkenylové skupiny, C_1 – C_{10} alkoxy skupiny, C_1 – C_{10} alkoxy C_1 – C_{10} alkoxy skupiny, C_1 – C_{10} alkoxy C_1 – C_{10} alkylové, C_1 – C_{10} alkoxykarbonylové, C_1 – C_{10} alkoxykarbonyl C_1 – C_{10} alkylové, C_1 – C_{10} alkylové skupiny, C_1 – C_{10} alkylkarbonylové skupiny, C_1 – C_{10} alkylkarbonyloxyskupiny, C_1 – C_{10} alkylthioskupiny, C_2 – C_{10} alkynylové skupiny, aminoskupiny, amino C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminokarbonylové skupiny, aminokarbonyl C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminosulfonylové skupiny, karboxyskupiny, karboxy C_1 – C_{10} alkylové skupiny, kyanoskupiny, kyano C_1 – C_{10} alkylové skupiny, formylu, formyl C_1 – C_{10} alkylové skupiny, halogen C_1 – C_{10} alkoxy skupiny, halogen C_1 – C_{10} alkylové skupiny, halogenu, hydroxyskupiny, hydroxy C_1 – C_{10} alkylové skupiny, merkaptoskupiny, merkpto C_1 – C_{10} alkylové skupiny, nitro skupiny, 5-tetrazolyly, $-\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{NR}_6)\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}_6)\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{NOR}_6)\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{NNR}_6\text{R}_7)\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_6$ a $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$;

30

substituenty R_6 , R_7 a R_8 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a C_1 – C_{10} alkylové skupiny; a

35

substituent R_9 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C_1 – C_{10} alkoxykarbonylové skupiny, C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminoskupiny, amino C_1 – C_{10} alkylové skupiny, aminokarbonyl C_1 – C_{10} alkylové skupiny, benzyloxykarbonylu, kyano C_1 – C_{10} alkylové skupiny, dihydro-3-pyridylkarbonylové skupiny, hydroxyskupiny, hydroxy C_1 – C_{10} alkylové skupiny a fenoxycarbonylu.

40

2. Diazabicycklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde

Y je kovalentní vazba a Z je kovalentní vazba.

45

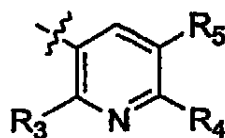
3. Diazabicycklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde

Y je kovalentní vazba;

Z je kovalentní vazba;

50

substituent R_1 je



5 4. Diazabicyklický derivát podle nároku 3 obecného vzorce III, kterým je (1*R*,5*R*)-2-(3-pyridyl)-2,6-diazabicyklo[3.2.0]heptan.

5. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde Y je CH_2 a Z je kovalentní vazba.

10 6. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde Y je kovalentní vazba a Z je CH_2 .

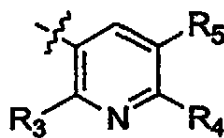
7. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde

15 Y je kovalentní vazba;

Z je CH_2 ;

20 a

substituent R_1 je



25 8. Diazabicyklický derivát podle nároku 7 obecného vzorce III vybraný ze skupiny sestávající z

(*cis*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu;

30 (*cis*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)-5-methyloktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu;

(3*aR*,6*aR*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu;

(3*aR*,6*aR*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu;

(3*aS*,6*aS*)-1-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu;

(3*aS*,6*aS*)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu;

35 5-((3*aR*,6*aR*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitrilu;

(3*aS*,6*aS*)-1-(5-hydroxy-3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrolu; a

5-((3*aS*,6*aS*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)nikotinonitrilu.

40 9. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde Y je CH_2CH_2 a Z je kovalentní vazba.

10. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde Y je CH_2 a Z je CH_2 .

45 11. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce III, kde Y je kovalentní vazba a Z je CH_2CH_2 .

12. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje terapeutické množství diazabicycklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce III v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

13. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučeninou je (3aR,6aR)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol.

14. Použití diazabicycklického derivátu obecného vzorce III podle nároku 1 na výrobu léčiva pro selektivní regulaci uvolňování neurotransmiteru u savce, potřebujícího ošetření poruchy vybrané ze skupiny tvořené z Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, dysfunkce paměti, Touretteova syndromu, poruchy spánku, poruchy pozornosti způsobené hyperaktivitou, amyotrofní laterální sklerózy, pocity úzkosti, deprese, manie, schizofrenie, poruchy příjmu potravy, demence indukované AIDS, epilepsie, inkontinence moči, Crohnovy nemoci, migrén, bolestí, předmenstruačního syndromu, erektilní dysfunkce, stavu zanechání kouření a syndromu zánětlivého střeva.

15. Použití diazabicycklického derivátu obecného vzorce III podle nároku 14, kde porucha je vybrána z Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, poruchy pozornosti způsobené hyperaktivitou, deprese, syndromu odstranění nikotinu, Touretteova syndromu a schizofrenie.

16. Použití diazabicycklického derivátu obecného vzorce III podle nároku 14, kde poruchou je bolest.

17. Použití diazabicycklické sloučeniny obecného vzorce III podle nároku 14, kde sloučenina se použije v kombinaci s nesteroidním protizánětlivým agens a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

18. Použití diazabicycklické sloučeniny obecného vzorce III podle nároku 14, kde sloučenina se použije v kombinaci s opiátem a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

19. Použití diazabicycklické sloučeniny obecného vzorce III podle nároku 14, kde sloučenina se použije v kombinaci s tricycklickým antidepresivem a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

20. Použití diazabicycklické sloučeniny obecného vzorce III podle nároku 14, kde sloučenina se použije v kombinaci s antikonvulzivem a farmaceuticky přijatelným nosičem na výrobu léčiva pro léčení bolesti u savce.

21. Použití podle kteréhokoliv z nároků 14 až 20, kde sloučeninou je (3aR,6aR)-1-(3-pyridyl)oktahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol.

Konec dokumentu
