

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

302 795

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2010-538**
(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: **05.10.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.11.2011**
(Věstník č. 46/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/013798**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/081347**

(56) Relevantní dokumenty:

WO 96/06093 A1; WO 97/05139 A1; WO 99/21834 A1; WO 99/32117 A1; WO 99/51602 A1; 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, 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 (Figure 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

Toupence 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

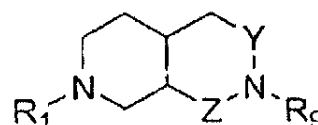
Daanen Jerome F., Racine, WI 53405, WI, US

Pace Jennifer M., Grayslake, IL 60030, IL, US

Sippy Kevin B., Antioch, IL 60002, IL, US

(74) Zástupce:

Rott, Růžicka & Guttmann Patentové, známkové a advokátní kanceláře, JUDr. Ing. Michal Guttmann, Vinohradská 37, Praha 2, 12000



VII

(54) Název vynálezu:

Diazabicyklický derivát a farmaceutická kompozice ho obsahující

(57) Anotace:

N-substituovaný diazabicyklický derivát obecného vzorce VII, kde obecné symboly mají specifický význam, farmaceutická kompozice zahrnující terapeuticky účinné množství diazabicyklického derivátu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem těchto sloučenin. Farmaceutické kompozice jsou vhodné k regulaci synaptické transmise u savců.

CZ 302795 B6

Diazabicyklický derivát a farmaceutická kompozice ho obsahujícíOblast techniky

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

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 až 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).

ESPS 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.).

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, jimiž mohou léčiva, která ovlivňují chemickou synaptickou transmissi, používána, 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. sukcinylcholin.

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 až 243. Pacienti trpící Parkinsonovou chorobou mají primární úbytek neuronů nigrostriatální dráhy obsahujících dopamin, což vede k silnému úbytku motorické kontroly. Bylo zjištěno, že terapeutické strategie k odstranění dopaminové deficiencie dopaminovými mimetiky, 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 až 1484).

Proto se nové, selektivní agens regulující neurotransmitter stále hledají. Například demence stejně tak jako Alzheimerova nemoc nebo Parkinsonova 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 5 472 958, kde 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. Russel, & I. P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp. 112 až 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 až 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. 1035 až 1045 (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 až 389 (1996).

WO 94/08 922 popisuje pyridylethery, které zlepšují kognitivní funkce. Přihláška vynálezu 08/474 873 (WO 96/40682) a 08/485 537 (US 5 914 328) popisuje konkrétní substituované pyridylethery, jakož i další sloučeniny, které účinkují na nikotinovém receptoru acetylcholin, a tím stimulují nebo inhibují uvolňování neurotransmiteru. WO 96/31 475 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 VI uvedené níže mají překvapující a neočekávaný analgetický účinek.

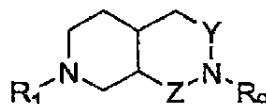
Navíc modulátory cholinergního kanálu mohou být použitelné při ošetření bolesti. Výzkum zaměřený na silnější a účinnější regulátory bolesti nebo analgetika zůstává významným výzkumným záměrem v lékařské komunitě. Podstatné množství nemocí a stavů podporuje vznik bolesti jako součást poruchy nebo stavu. 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 až 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 až 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 až 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 až 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 adjuvans analgetik a zahrnují tricyklická antidepresiva (TCA) a některá antikonvulziva, např. gabapentin (Williams *et al.*, *J. Med. Chem.* (1992), 42, 1481 až 1500). 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 VII



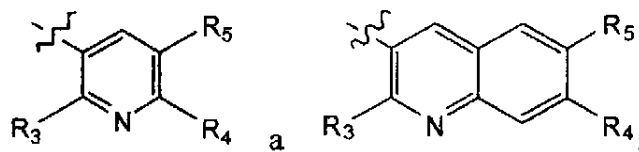
(VII),

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, kde

Y je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH₂ a CH₂CH₂;

Z je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH₂ a CH₂CH₂, za předpokladu, že pokud Y je CH₂CH₂, pak Z je kovalentní vazba, a dále za předpokladu, že pokud Z je CH₂CH₂, pak Y je kovalentní vazba;

substituent R₁ je vybrán ze skupiny sestávající se z



substituent R₃ je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C₁–C₁₀alkylové skupiny a halogenu;

substituent R₄ je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C₁–C₁₀alkoxy skupiny, C₁–C₁₀alkylové skupiny, amino skupiny, halogenu a nitro skupiny;

R₅ je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C₂–C₁₀alkenylové skupiny, C₁–C₁₀alkoxy skupiny, C₁–C₁₀alkoxy C₁–C₁₀alkoxy skupiny, C₁–C₁₀alkoxyC₁–C₁₀alkylové, C₁–C₁₀alkoxykarbonylové, C₁–C₁₀alkoxykarbonylC₁–C₁₀alkylové, C₁–C₁₀alkylové skupiny, C₁–C₁₀alkylkarbonylové skupiny, C₁–C₁₀alkylkarbonyloxy skupiny, C₁–C₁₀alkylthio skupiny, C₂–C₁₀alkynylové skupiny, amino skupiny, amino C₁–C₁₀alkylové, aminokarbonylové, aminokarbonylC₁–C₁₀alkylové skupiny, aminosulfonylové skupiny, karboxy skupiny, karboxyC₁–C₁₀alkylové skupiny, kyano skupiny, kyanoC₁–C₁₀alkylové skupiny, formylu, formylC₁–C₁₀alkylové skupiny, halogen C₁–C₁₀alkoxy skupiny, halogen C₁–C₁₀alkylové skupiny, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxy C₁–C₁₀alkylové skupiny, merkpto skupiny, merkptoC₁–C₁₀alkylové skupiny, nitro skupiny, 5-tetrazolyly, –NR₆S(O)₂R₇, –C(NR₆)NR₇R₈, –CH₂C(NR₆)NR₇R₈, –C(NOR₆)R₇, –C(NCN)R₆, –C(NNR₆R₇)R₈, –S(O)₂OR₆ a –S(O)₂R₆;

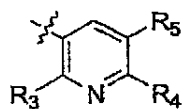
substituenty R₆, R₇ a R₈ jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a C₁–C₁₀alkylové skupiny; a

substituent R_0 je vybrán ze skupiny sestávající z atomu vodíku, C_1 – C_{10} alkoxykarbonylové skupiny, C_1 – C_{10} alkylové skupiny, amino skupiny, 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, hydroxy skupiny, hydroxy- C_1 – C_{10} alkylové skupiny a fenoxycarbonylu.

Ve výhodném provedení vynález poskytuje diazabicyklický derivát obecného vzorce VII, kde Y je kovalentní vazba; Z je kovalentní vazba.

V dalším výhodném provedení vynález poskytuje diazabicyklický derivát obecného vzorce VII, kde Y je kovalentní vazba; Z je kovalentní vazba a

substituent R_1 je



V dalším výhodném provedení vynález poskytuje diazabicyklický derivát obecného vzorce VII, vybraný ze skupiny sestávající se z

- (*cis*)-3-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu;
- (*cis*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu;
- (1*R*,6*S*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu a
- (*cis*)-5-[3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-3-yl]nikotinonitrilu.

V dalším výhodném provedení vynález poskytuje diazabicyklický derivát obecného vzorce VII, kde Y je CH_2 a Z je kovalentní vazba. Takovou sloučeninou je (*cis*)-6-(3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin.

V dalším výhodném provedení vynález poskytuje diazabicyklický derivát obecného vzorce VII, kde Y je CH_2CH_2 a Z je kovalentní vazba.

V dalším výhodném provedení poskytuje vynález farmaceutickou kompozici, která zahrnuje terapeuticky účinné množství diazabicyklického derivátu obecného vzorce VII v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Následující dodatečné sloučeniny představující sloučeniny obecného vzorce VII mohou být připraveny standardním syntetickým způsobem nebo způsobem, jenž je popsán ve schématech a příkladech uvedených v předloženém vynálezu.

- (*cis*)-3-(5,6-dichlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan;
- (*cis*)-3-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan;
- (*cis*)-3-(6-chlor-5-fluor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan;
- (*cis*)-3-(5-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan;
- (*cis*)-3-(6-methyl-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan;
- (*cis*)-3-(furo[3,2-*b*]pyridin-6-yl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktan;
- (*cis*)-6-(6-chlor-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin;
- (*cis*)-6-(5,6-dichlor-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin;
- (*cis*)-6-(6-chlor-5-methyl-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin;
- (*cis*)-6-(6-chlor-5-fluor-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin;
- (*cis*)-6-(5-fluor-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin;

(*cis*)-6-(6-methyl-3-pyridyl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin;
 (*cis*)-6-(furo[3,2-*b*]pyridin-6-yl)oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin.

Definice termínů

5

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 atomů uhlíku, výhodně v lineárním řetězci, a obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu typu uhlík–uhlík vytvořenou odstraněním dvou atomů volíku. 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 níž definovanou alkylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou oxy skupinu. 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.

20

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.

25

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.

30

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.

35

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-*tert*-butoxykarbonylethylovou skupinu.

40

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, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-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.

50

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.

5 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, acetyloxy skupinu, ethylkarbonyloxy skupinu a *tert*-butylkarbonyloxy skupinu.

10 Termín „alkylthio skupina“, 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, *tert*-butylsulfanyl a hexylsulfanyl.

15 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 uhlíku, 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.

20 Termín „aminoskupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na $-NR_{20}R_{21}$ skupinu, kde substituenty R_{20} a R_{21} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, výše definované alkylové skupiny a alkylkarbonylové skupiny. Reprezentativní příklady amino skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetylamino skupinu, amino skupinu, methylamino skupinu, dimethylamino skupinu, ethylamino skupinu a methylkarbonylamino skupinu.

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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 Arylové skupiny podle předloženého vynálezu mohou být substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkenylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkoxyalkoxy skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou sku-

pinu, alkylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, 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 $-C(O)-$.

10 Termín „karboxy skupina“, 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.

20 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-formylmethyl.

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

35 Termín „halogenalkoxy skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na alespoň jeden výše definovaný halogen připojený k mateřské molekulové části přes výše definovanou alkoxy skupinu. Reprezentativní příklady halogenalkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, chlormethoxy skupinu, 2-fluorethoxy skupinu, trifluormethoxy skupinu a pentafluorethoxy skupinu.

40 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 nikterak 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. 5-7 členný kruh má 0–2 dvojné vazby a 6-ti a 7 členný kruh má 0–3 dvojné vazby. Reprezentativní příklady monocyklických kruhových systémů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, azetidiny, azepiny, aziridiny, diazepiny, 1,3-dioxolany, dioxany, dithiany, fury, imidazoly, imidazolin, imidazolidiny, izothiazoly, izothiazolin, izothiazolidiny, izoxazoly, izoxazolin, izoxazolidiny, morfoliny, oxadiazoly, oxadiazolin, oxadiazolidiny, oxazoly, oxazolin, oxazolidiny, morfoliny, oxadiazoly, oxadiazolin, oxadiazolidiny, oxazoly, oxazolin, oxazolidiny,

oxazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, tetrazinyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiadiazolinyl, thiadiazolidinyl, thiazolyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, thienyl, thiomorfolinyl, 1,1-dioxidthiomorfolinyl (thiomorfolinsulfon), thiopyranyl, triazinyl, triazolyl a trithianyl. Bicyklické kruhové systémy jsou exemplifikovány jakýmikoliv výše uvedenými monocyklickými kruhovými systémy kondenzovanými ke zde definované arylové skupině, ke zde definované cykloalkylové skupině nebo dalším monocyklickému kruhovému systému. Reprezentativní příklady bicyklických kruhových systémů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzothieryl, benzoxazolyl, benzofuryl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzodioxinyl, 1,3-benzodioxolyl, cinnolinyl, indazolyl, indolyl, indolinyl, indolizinyl, naftyridinyl, izobenzofuryl, izobenzothieryl, izoindolyl, izoindolinyl, izochinolinyl, ftalazinyl, pyranopyridyl, chinolinyl, chinolizinyl, chinoxalyl, chinazolinyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrochinolinyl a thiopyranopyridyl. Tricyklické kruhové systémy jsou exemplifikovány jakýmikoliv 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 ní to nikterak limitováno, akridinyl, karbazolyl, karbolinyl, dibenzofuryl, dibenzothieryl, naftofuryl, naftothieryl, oxanthrenyl, fenazinyl, fenoxathieryl, fenoxazinyl, fenothiazinyl, thianthrenyl, thioxantheryl a xantheryl.

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, alkylthioskupinu, alkynylovou, aminoskupinu, aminosulfonyl, karboxyskupinu, karboxyalkylovou, kyanoskupinu, kyanoalkylovou, formyl, formylalkylovou, halogen, halogenalkylovou, hydroxyskupinu, 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 alkoxy skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje podskupinu zde definované alkoxy skupiny a vztahuje se na výše definovanou nižší alkylovou skupinu připojenou k mateřské molekulové části přes níže definovanou oxyskupinu. Reprezentativní příklady nižší alkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, 2-propoxy skupinu, butoxy skupinu a *tert*-butoxy skupinu.

Termín „nižší alkoxyalkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje podskupinu zde definované alkoxyalkylové skupiny a vztahuje se na výše definovanou nižší alkoxy skupinu 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, *izo*-propyl, *n*-butyl, *izo*-butyl, *sec*-butyl a *terc*-butyl.

5

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-butylyl.

10

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

15

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.

20

Termín „dusík chránící skupina“ nebo „*N*-chránící skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na ty skupiny, které mají chránit aminoskupinu proti nežádoucím reakcím během syntézy. Dusík chránící skupiny zahrnují karbamáty, amidy, *N*-benzylderiváty, imin-deriváty. Výhodně dusík chránící skupiny zahrnují acetyl, benzoyl, benzyl, benzyloxykarbonyl (Cbz), formyl, fenylsulfonyl, pivaloyl, *terc*-butoxykarbonyl (Boc), trifluoracetyl a trifenylmethyl (trityl). Běžně používané *N*-chránící 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).

25

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

30

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-.

35

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-.

40

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. Termín „*R*“ a „*S*“ používané v předloženém vynálezu jsou konfigurace definované v IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, *Pure Appl. Chem.*, (1976), 45: 13 až 30). Konkrétně může být stereochemie na dvou koncových atomech uhlíku, v obecném vzorci I, nezávisle buď (*R*), nebo (*S*), a tím může být konfigurace *cis* nebo *trans*, pokud není uvedeno jinak.

45

50

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 rekrytalizací nebo chromatografií a uvolnění opticky čistého produktu z pomocné látky

nebo (2) přímou separací směsi optických enantiomerů na chirálních chromatografických sloupcích.

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 nezpůsobuje podráždění, alergické odpovědi, a která není toxická. Důležitý je také rozumný poměr benefit/riziko.

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, methansulfonová, 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 kvarternizovány takovými činidly jako např. nižší alkyhalogenidy, 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, sukcinovou a citronovou.

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 hydrogenuhličitán, farmaceuticky přijatelného kationtu 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 amonné soli kationty aminu, včetně amonia, tetramethylamonie, tetraethylamonie, 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.

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 15minutové centrifugaci při 20000 x g byly pelety resuspendovány v 30 objemech pufru.

5 Testované sloučeniny byly rozpuštěny ve vodě k připravení 10mM zásobních roztoků. Každý roztok pak byl zředěn (1:100) pufrům (podle způsobu uvedeného výše) a dále sedmkrát sériově logaritmičsky zředěn na testovací roztoky od 10^{-5} do 10^{-11} M.

10 Homogenát (obsahující 125 až 150 µg proteinu) byl přidán do třech zkumavek zahrnujících rozsah koncentrací testované sloučeniny popsané výše a [3 H]-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 IC_{50} byly stanoveny programem RS-1 (BBN) nelineární metodou nejmenších čtverců a byly konvertovány na hodnoty K_i korekcí podle Chenga a Prusoffa ($K_i = IC_{50} / (1 + [ligand] / K_d \text{ ligandu})$).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

20 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“

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

10 Pro každou dávkovací skupinu byly používány oddělené skupiny myši ($n = 8/\text{skupina}$). 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
15 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.

20

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 $\mu\text{mol/kg}$.

5

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

10

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

15

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

Ve všech experimentech byly používány samčí potkani Sprague–Dawley (Charles River, Portage, MI) vážící 200 až 400 gramů. Po 20minutové 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 byly sledovány 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 tlapy. Při studiích vztahu dávky a odezvy byla testovaná sloučenina (nebo fyziologický roztok) 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 předloženého vynálezu vykazují významný antinociceptivní účinek při dávkách v rozmezí od 0,19 do $> 19 \mu\text{mol/kg}$.

20 Tabulka 3

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

Dva 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 použité 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, mánie, schizofrenie, anorexie a dalších 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, puřy nebo propelanty 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 anamnézu 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 prolečiva. 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 jakéhokoliv 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; léčích 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 výhodnější 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.

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 aplikaci.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou být aplikovány lidem a jiným savcům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, místně (zásypy, mastmi, kapkami), bukálně 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.

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, ředících roztoků, rozpouštědel nebo nosičů zahrnují vodu, ethanol, polyoly (propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol apod.), rostlinné oleje (např. olivový olej) a injikovatelné organické estery, např. ethyloléat, 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.

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 izotonické agens, např. cukr, chlorid sodný, apod. Prodloužená absorpce injikovatelné farmaceutické formy může být způsobena příměsí agens, které zpozdí 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, 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 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.

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.

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, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivy, např. karboxymethylcelulóza, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidinon, sacharóza a klovatina, c) humektanty, např. glycerol, d) dezintegrujícími prostředky, např. agar–agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo topiokový 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, stearat vápenatý, stearat 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.

- 5 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 mohou být i takové, že se uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složka(y) v určité části intes-
- 10 tinálního 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.

- 15 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
- 20 (zejména bavlníkové, podzemnice olejné, kukuřičné, klíčkové, olivové, ricinové a sezamové oleje), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi.

- Kromě inertních ředících rozpouštědel, mohou perorální přípravky také zahrnovat adjuvans, např. detergenty, emulgátory a suspenzační prostředky, sladidla, ochucovadla a aromatizační prostředky.
- 25

- Suspenze kromě aktivních sloučenin mohou obsahovat suspenzační prostředek, např. ethoxylované izostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a estery sorbitanu, mikrokrytalickou celulózu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a traganth, nebo směsi těchto látek, apod.
- 30

- 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.
- 35

- 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 fosfatidylcholiny (lecithiny) používané dohromady nebo zvlášť.
- 40
- 45

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.*

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

Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v nesolvatovaných, jakož i 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.

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 vhodné 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 transformovatelné *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, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 A.C., 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.

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 C_1 – C_6 alkylestery a C_5 – C_7 cykloalkylestery, ačkoliv C_1 – C_4 alkylestery jsou preferovány. Estery sloučenin obecného vzorce VI mohou být připraveny podle standardních způsobů.

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

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 až 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 F. E., Kupfer D. J. (Eds.), Raven Press, New York (1995): 95 až 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 až 100; 4) Lindstrom, J.: Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease. *Molecular Neurobiology* (1997) 15: 193 až 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. E.; 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 až 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), mánii, schizofrenii (odkazy 1, 2 a 4), anorexii a další poruchy zařívacího 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).

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; $(Boc)_2O$ pro di-*tert*-butyldikarbonát; dba pro dibenzylidenaceton; DMF pro *N,N*-dimethylformamid; dppf pro 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen; EtOAc pro ethylacetát; Et_2O pro diethylether; EtOH pro ethanol; eq pro ekvivalenty; formalin pro roztok formaldehydu (37 % hmotn.) ve vodě; HPLC pro vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii; LAH pro tetra-

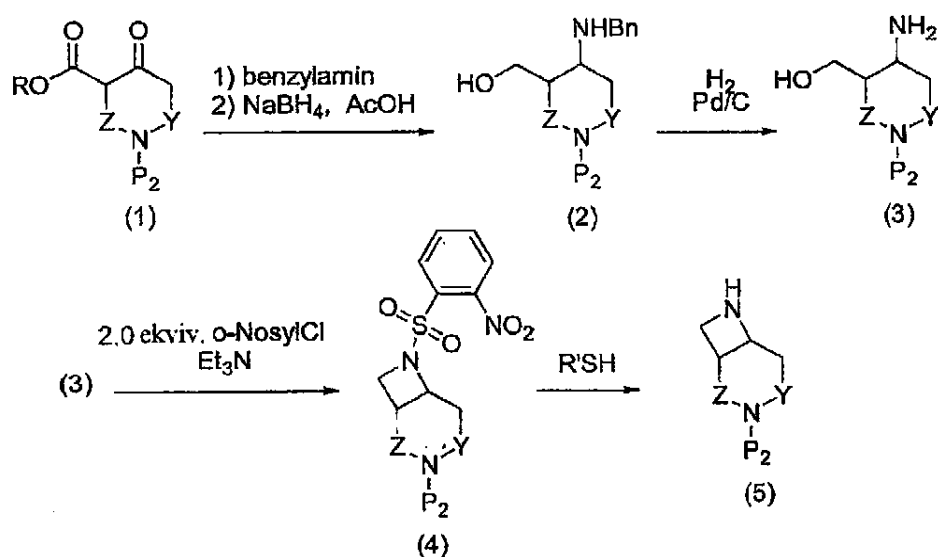
hydridohlinitan lithný; MeOH pro methanol; Ms pro mesylát (SO_2CH_3); Tf pro triflát (SO_2CF_3); TFA pro trifluoroctovou kyselinu; THF pro tetrahydrofuran; TMS pro trimethylsilyl; Ts pro tosylát; a TsOH pro *p*-toluensulfonovou kyselinu.

5 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.

10

Schéma 1

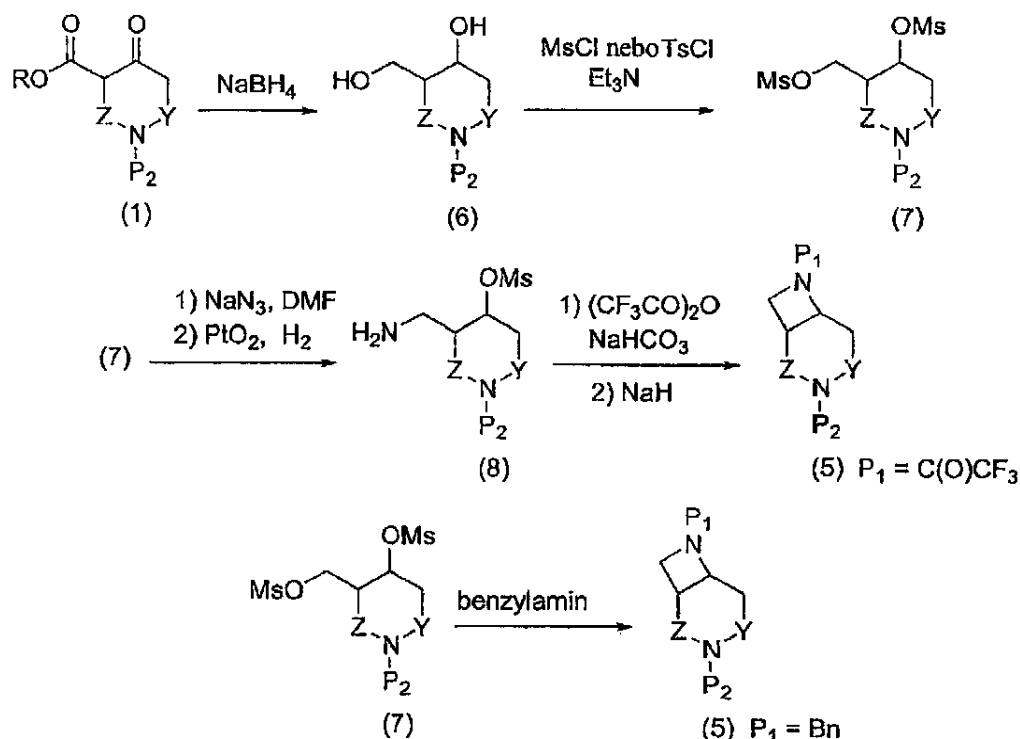


15 Bicyklické diaminy obecného vzorce 5, kde Y a Z jsou definovány v obecném vzorci VI a P_2 je dusík chránící skupina, např. *tert*-butoxykarbonyl (Boc), mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 1. β -Ketoestery obecného vzorce 1, kde substituent R je nižší alkylová skupina, např. methyl nebo ethyl, mohou být zakoupeny z komerčních zdrojů nebo připraveny podle způsobu publikovaného v (*J. Chem. Soc. Perkin I* (1998) 3673 až 3689; *J. Heterocyclic Chem.*, (1990) 27 (7), 1885 až 1892; a *J. Med. Chem.*, (1986) 29 (2), 224 až 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 získá sulfonamid obecného vzorce 4. Sulfonamidy obecného vzorce 4 se mohou nechat reagovat s alkyl- nebo arylmerkaptany, např. thiofenolem, čímž se získají monochráněné bicyklické diaminy obecného vzorce 5.

20

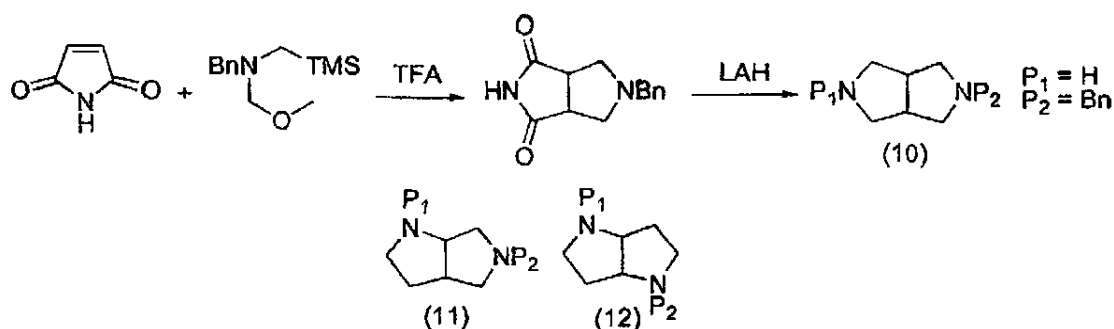
25

Schéma 2



- Alternativní způsob přípravy bicyckých diaminů obecného vzorce 5, kde Y a Z jsou definovány v obecném vzorci VI 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 až 1568).
- β -Ketoestery obecného vzorce 1 se mohou nechat reagovat s tetrahydridboritanem 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 bicycké diaminy obecného vzorce 5.
- Alternativním způsobem se bis sulfonáty obecného vzorce 7 mohou nechat reagovat s aminy, např. benzylamin, čímž se získají bicycké aminy obecného vzorce 5.

Schéma 3

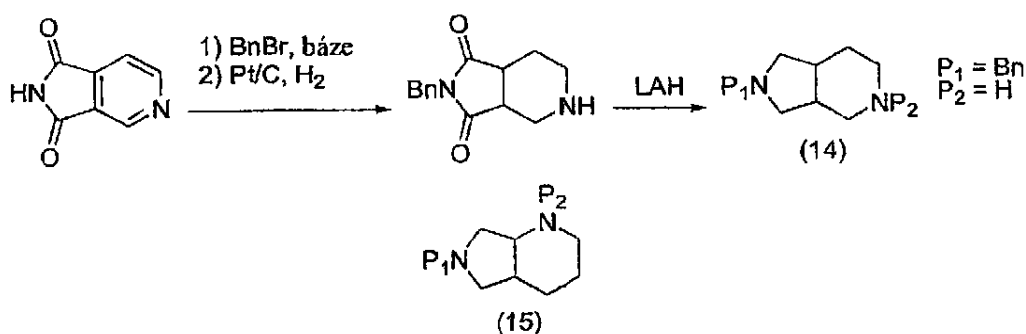


Oktahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrroly obecného vzorce 10, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 3. 1*H*-Pyrrol-2,5-dion se může nechat reagovat s *N*-benzyl-*N*-(methoxymethyl)-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]aminem v přítomnosti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

Oktahydropyrrolo[3,4-*c*]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 až 5920).

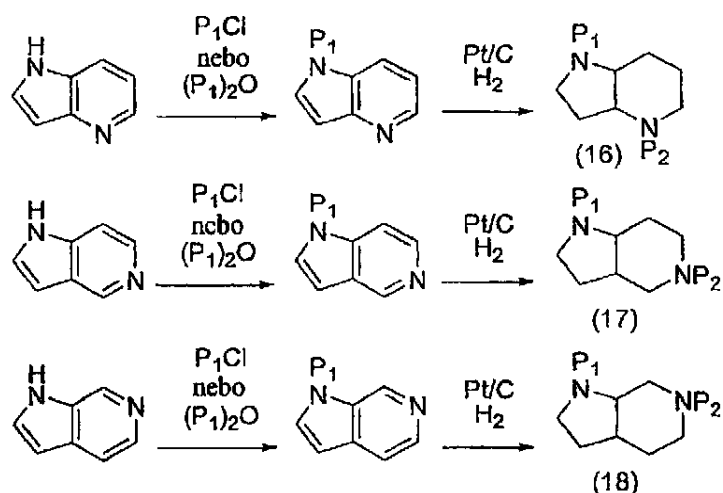
Schéma 4



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. tetrahydridohlinitanu lithným, čímž se získají oktahydro-1*H*-pyridiny obecného vzorce 14.

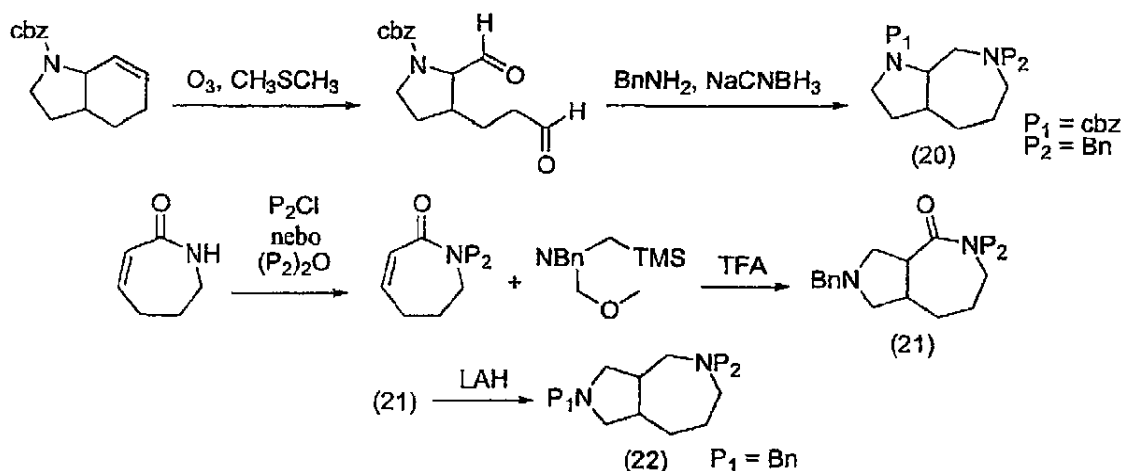
Oktahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridiny obecného vzorce 15, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu publikovaného v (EP 0 603 887 A2).

Schéma 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 chránící 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 až 2914) může být zpracován 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 až 882) může být zpracováván podle způsobu uvedeného výše, čímž se získají oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-*c*]pyridiny obecného vzorce 18.

Schéma 6

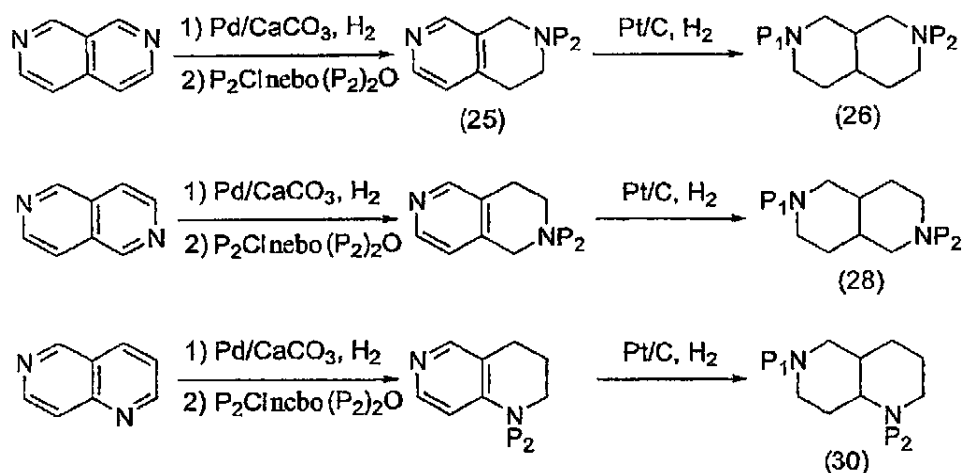


Dekahydropyrrolo[2,3-*c*]azepiny obecného vzorce 20, kde P_1 a P_2 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo dusík chránící skupiny, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 6. Benzyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-indol-1-karboxylát, připravený podle způsobu publikovaného v (Ronn a Andrsson, *Tetrahedron Lett.* (1995) 36 (42) 7749 až 7752), 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 kyanotrihydriboritanem sodným, čímž se získá dekahydropyrrolo[2,3-*c*]azepiny obecného vzorce 20.

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 až 963), se může nechat reagovat s dusík chránícím činidlem 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*]azepinon obecného vzorce 21.

Oktahydropyrrolo[3,4-*c*]azepinony obecného vzorce 21 se mohou nechat reagovat s redukčním činidlem, např. tetrahydridohlinitanem lithným, čímž se získají dekahydropyrrolo[3,4-*c*]azepiny obecného vzorce 22.

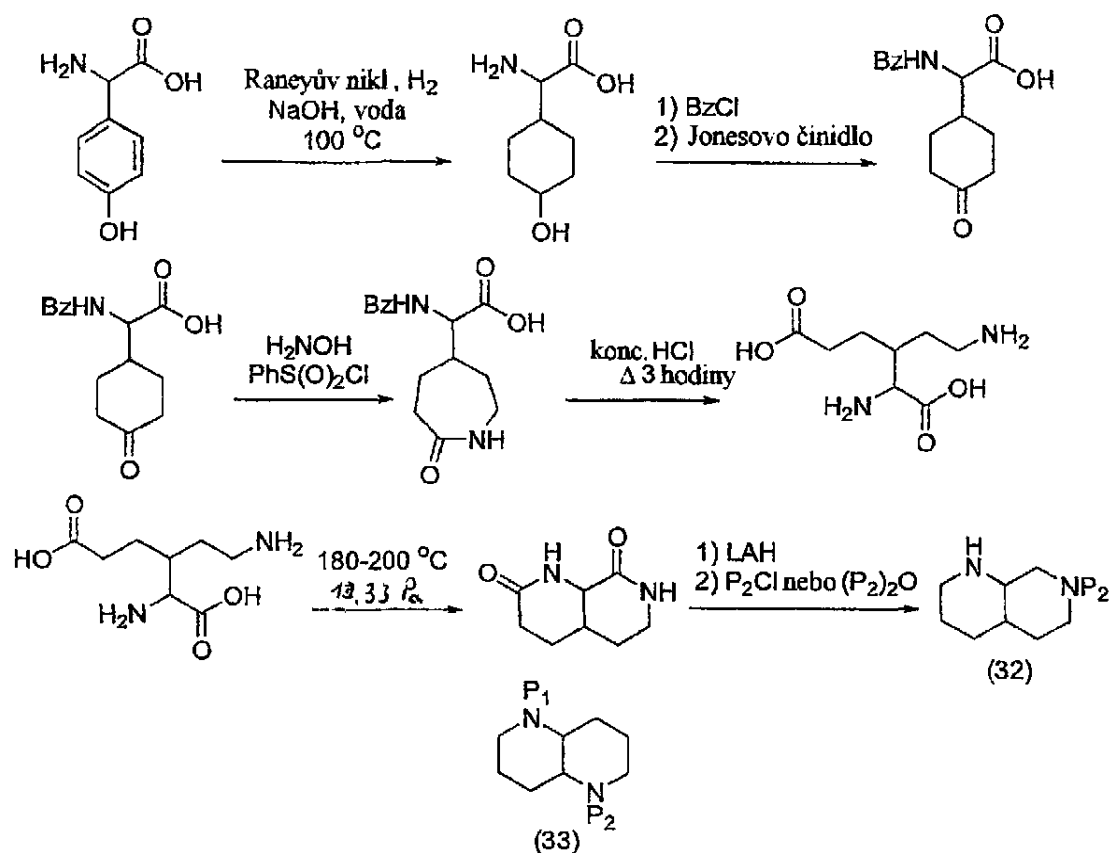
Schéma 7



Bicyklické 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 až 311) se může nechat reagovat s palladiem, např. palladiem na uhlíčitanu vápenatém, pod atmosférou vodíku podle způsobu publikovaného v (*Chem. Pharm. Bull.*, (1958) 6, 408) a pak nechat reagovat s dusík chránícím činidlem, 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 bicyklické diaminy obecného vzorce 26.

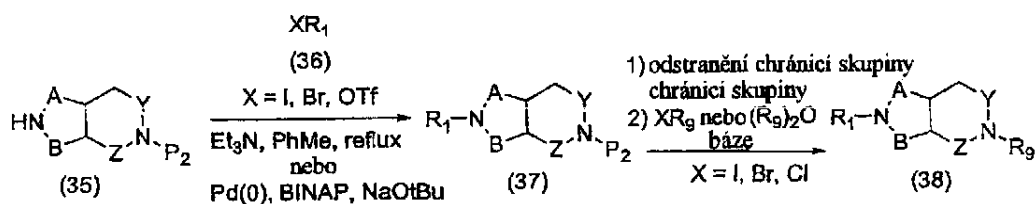
[2,6]Naftyridin a [1,6]naftyridin, připravený podle způsobu publikovaného v (Numata, *et al.*, *Synthesis* (1999), 2, 306 až 311) mohou být zpracovávány podle způsobu uvedeného výše, čímž se získají bicyklické diaminy obecného vzorce 28, resp. obecného vzorce 30.

Schéma 8



- Bicycklické diaminy obecného vzorce 32, kde P_2 je dusík chránící skupina, mohou být připraveny podle způsobu ze publikovaného v (*Org. Mass Spectrum*, (1984) 19 (9), 459 až 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 sulfonylchloridu, např. fenylsulfonylchlorid, 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 $200^\circ C/13,33 Pa$, čímž se získá oktahydro[1,7]naftyridin-2,8-dion. Oktahydro[1,7]naftyridin-2,8-dion se může nechat reagovat s tetrahydridolitanem lithným a může být zavedena jedna dusík chránící skupina pomocí činidla, např. acetylchlorid/anhydrid octové kyseliny, di-*tert*-butyldikarbonát, benzyloxykarbonylchlorid nebo benzylbromid, čímž se získají bicycklické diaminy obecného vzorce 32. Bicycklické 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 až 454).

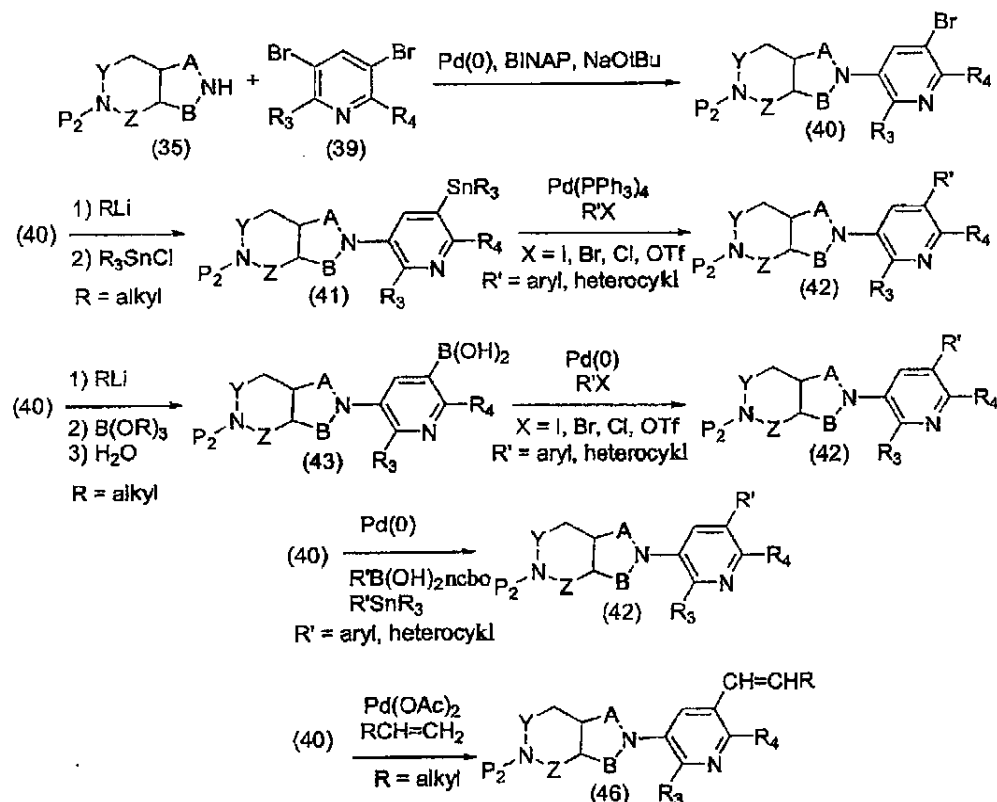
Schéma 9



Bicyklické diaminy obecného vzorce 38, kde A, B, Y, Z, R₁ a R₂ jsou definovány v obecném vzorci VI, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 9. Bicyklické diaminy obecného vzorce 35 ze schémat 1–8, kde P₂ je dusík chránicí skupina, se mohou nechat reagovat s heterocyklickým halogenidem obecného vzorce 36 a bází, 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 bází, např. *tert*-butoxidem sodným podle způsobu publikovaného ve (Wagaw and Bichwald, *JOC* (1996) 61, 7240 až 7241), čímž se získají sloučeniny obecného vzorce 37. Ze sloučenin obecného vzorce 37 mohou být odstraněny chránicí 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 VII, 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



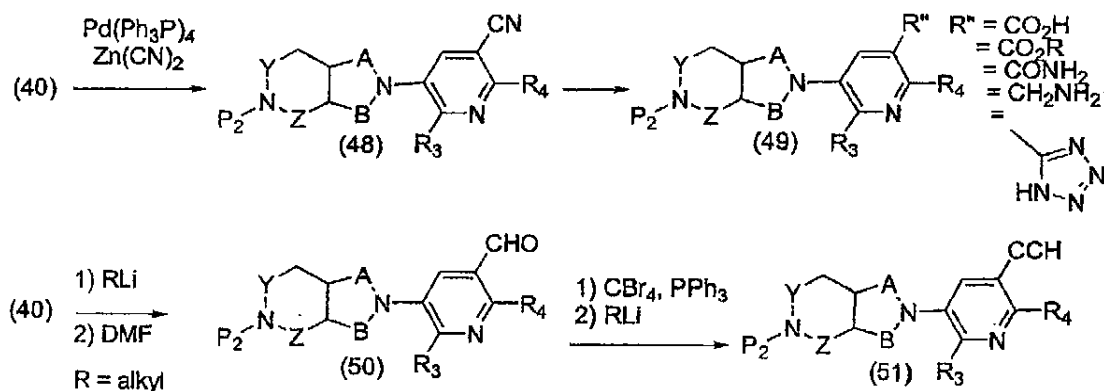
Sloučeniny obecného vzorce 40, 42 a 46, kde A, B, Y, Z, R₃ a R₄ jsou definovány v obecném vzorci VII, substituent R je alkylová skupina a substituent R' je arylová skupina nebo a heterocykl, mohou být připraveny podle způsobu ze schématu 10. Bicycklické diaminy obecného vzorce 35 ze schémat 1 až 8, kde P₂ 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 organolitním 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 organolitním 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.

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.

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 R₁ v obecném vzorci VII, které jsou kopulovány na bicycklické diaminy ze schématů 1 až 8, zahrnuje metalaci řízenou do polohy *ortho* podle způsobu publikovaného v (Gribbl *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (1980) 21, 4137). Metalové látky mohou být zachyceny různými elektrofilmi, čímž se získají meziprodukty, které mohou být dále zpracovávány podle způsobů ze schémat 10 až 12.

Schéma 11



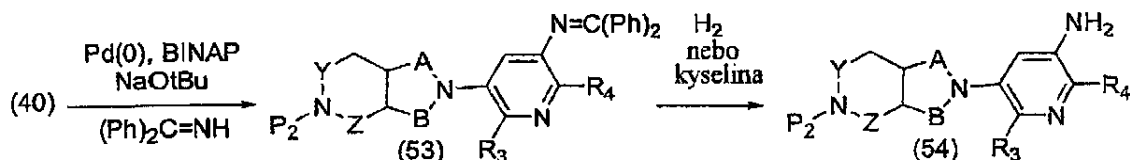
Bromidy obecného vzorce 40 z schématu 10, mohou být dále zpracovávány na nitrily obecného vzorce 48. Nitrily obecného vzorce 48 mohou být podrobeny podmínkám, které jsou známe v oboru organické chemie, k získání karboxylových kyselin, esterů, amidů a aminomethylových sloučenin obecného vzorce 49. Aminomethylové sloučeniny obecného vzorce 49 se mohou nechat reagovat s trimethylsilylazidem podle způsobu publikovaného ve (Wittenberger a Donner, *JOC* (1993) 58, 4139), 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 tetrabrommethanem, trifenyfosfinem a butyllithiem podle způsobu publikovaného v (*Tetrahedron Lett.* (1972) 3769 až 3772), čímž se získají koncové alkyny obecného vzorce 51. Aldehydy obecného vzorce 50 se také mohou zpracovávat

standardními způsoby na oximy, hydrazony, olefiny a mono- a di-substituované aminosloučeniny. K aldehydům obecného vzorce 50 se také mohou přidat Grignardova činidla, a tím získat sekundární alkoholy, které mohou být oxidovány na ketony.

5

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.

20 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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

Příklad 1A

30 *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 trifluoroctovou 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 až 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)⁺.

40

Příklad 1B

45 *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)⁺.

5 Příklad 1C

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

10 Produkt podle příkladu 1B (4,59 g, 23 mmol) v dichlormethanu (80 ml) 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)⁺.

15

Příklad 1D

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

20 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 (1 atm, tj. 101,325 kPa) přes noc. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se filtruje přes a 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)⁺.

25

Příklad 1E

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

35 Produkt podle příkladu 1D (0,52 g, 2,45 mmol) v toluenu (30 ml) se koncentruje destilací pod atmosférou dusíku (1 atm, tj. 101,325 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(difenyfosfino)-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 pomyje 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)⁺.

40

45 Příklad 1F

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

50 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.

5 Příklad 14

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

10 Příklad 14A

ethyl-[[*(1R)*]-1-fenylethylamino}acetát

15 Ethyl-bromacetát (4,14g; 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 zahřívání při refluxu se směs ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií (SiO₂, 20% ethylacetát/pentan), čímž se získá požadovaná sloučenina (3,2 g, 63% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 208 (M+H)⁺.

20

Příklad 14B

[[*(1R)*]-1-fenylethylamino}octová kyselina

25 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 sloučenina ve formě bílé pevné látky (2,7 g; 80% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 180 (M+H)⁺.

30

Příklad 14C

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

35 Produkt podle příkladu 14B (27,5 g; 154 mmol) a ethylallyl-(2-oxoethyl)karbamát (26,3g, 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.

40

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)⁺.

45

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)⁺.

50

Příklad 14D

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

55 Rychlejší diastereomer podle příkladu 14C (17 g, 59,0 mmol) v kyselině chlorovodíkové (12N, 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 200ml). Organické vrstvy se spojí, promyjí solankou, suší (Na₂CO₃) a koncentrují. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, eluuje směsí CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH; 90:10), čímž se získá požadovaná sloučenina ve formě nahnědlého oleje (11,4 g, 89% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 217 (M+H)⁺.

Příklad 14E

(3a*R*,6a*R*)-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

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

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)⁺.

Příklad 14H

tert-butyl-(3a*R*,6a*R*)-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 uhličitanem draselným (4,86 g; 35 mmol). Po 18hodinovém 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)⁺.

Příklad 14I

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

- 5 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)⁺.

10

Příklad 14J

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

15

- 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.

25

Příklad 15

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

30

Příklad 15A

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

35

- 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)⁺.

40

Příklad 15B

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

45

- 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, C₂₀H₂₃N₃O₄S, 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 = 1,981 8 (3) nm³, Z = 4, D_{vyp} = 1,345 g/cm³. Krystalografická data byla získána při Mo K α záření (λ = 0,71069). Dolažení struktury bylo provedeno metodou nejmenších čtverců s plnou maticí 253 parametrů na 2005 reflexí s I > 3,00 σ (I), čímž se získá R = 0,117, R_w = 0,123.

55

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

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)⁺.

Příklad 15G

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

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.

Příklad 33

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

Příklad 33A

1-*tert*-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-*tert*-butyldikarbonátem

(18,6 g, 85,3 mmol) a 10% Pd/C (0,13 g). Po 1hodinovém míchání pod atmosférou vodíku (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).
 5 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), 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)⁺.

10

Příklad 33B

tert-butyl-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-1-piperidinkarboxylát

15

Produkt podle příkladu 33A (10,84 g, 40 mmol) v methanolu (200 ml) se nechá pomalu v průběhu 20 minut reagovat s tetrahydridoboritanem sodným (9,12 g, 240 mmol) při teplotě 0 až 10 °C. 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). Organická fáze se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (8,0 g, 86%
 20 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)⁺.

20

Příklad 33C

25

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

30

Produkt podle příkladu 33B (8,0 g, 34,6 mmol) a triethylamin (14,0 g, 138,4 mmol) v dichloromethanu (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-
 uhlíčitanu 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 hně-
 děho oleje (7,8 g, 58% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 2,10
 35 – 2,30 (m, 1H), 3,08 – 3,20 (m, 6H), 3,90 – 4,60 (m, 7H); MS (DCI/NH₃) m/z 405 (M+NH₄)⁺.

35

Příklad 33D

40

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

45

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 20hodinovém zahřívání při refluxu se směs nechá vychlad-
 45 nout 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)⁺.

Příklad 33E

50

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

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 1hodinovém zahřívání při tep-

lotě 80 °C po dobu se směs nechá vychladnout na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropuje z izopropylacetátu.

5 Příklad 33F

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

10 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 požadovaná sloučenina (0,16 g, 57% výtěžek). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 2,04 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 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)⁺.

20 Příklad 33G

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

25 Produkt podle příkladu 33F (150 mg, 0,54 mmol) v methanolu (10 ml) se nechá reagovat s monohydrátem 4-methylbenzensulfonové kyseliny (0,205g, 1,08 mmol) a 10% Pd/C (0,15 g). Po 20hodinovém 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 39

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

Příklad 39A

45 3-amino-4-methylpyridin

50 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 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)⁺.

Příklad 39B

tert-butyl-4-methyl-3-pyridinylkarbamát

5

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 (605mg, 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. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexany, 3:7), čímž se získá požadovaná sloučenina (400 mg, 69% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 209 (M+H)⁺.

15

Příklad 39C

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

20

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 hexanu, 8,6 mmol) při teplotě -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, ethylacetát:hexany, 1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina (600 mg, 60% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 237 (M+H)⁺.

25

Příklad 39D

30

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

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 methansulfonylchloridem (0,54 ml, 7 mmol). Po 18 hodinovém míchání při pokojové teplotě, reakce zháší vodou (20 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO₂, ethylacetát:hexany, 1:4), čímž se získá požadovaná sloučenina (1,05 g, 79% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 219 (M+H)⁺.

35

40

Příklad 39E

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

45

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 (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

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)⁺.

Příklad 39G

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

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.

Příklad 42

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

Příklad 42A

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

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 CH₂Cl₂ (600 ml) se nechá pomalu reagovat s pevným NaBH₃CN (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 (MgSO₄), filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá olej (40 g), který se rozpustí v tetrahydrofuranu (300 ml) a nechá reagovat s LiAlH₄ (1M v THF, 121 ml, 121 mmol) při teplotě 0 °C. Směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu a míchá po dobu 2 hodin a pak zhasí opatrným přidáním Na₂SO₄•10H₂O. 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/NH₃) *m/z* 321 (M+H)⁺.

Příklad 42B

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

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% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 231 (M+H)⁺.

Příklad 42C

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

5 Roztok produktu podle příkladu 42B (11,2 g, 48,7 mmol) v triethylaminu (14,8 g, 146 mmol) a CH₂Cl₂ (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
10 a filtrát koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina (6,1 g, 30% výtěžek). MS (DCI/NH₃) m/z 415 (M+H)⁺.

15 Příklad 42D

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

20 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 kon-
centruje za sníženého tlaku a zbytek se 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
rozpuští v CH₂Cl₂ (20 ml) a nechá reagovat s triethylaminem (0,26 g, 2,6 mmol) a benzyl chlor-
formiátem (0,41 g, 2,4 mmol) při teplotě 0 °C. Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu
25 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+H)⁺.

30 Příklad 42E

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

35 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/-
40 NH₃) m/z 347 (M+H)⁺.

Příklad 42F

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

50 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 sloučeni-
na (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

5 Produkt 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),
10 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% výtěžek). MS (DCI/NH₃) *m/z* 324 (M+H)⁺.

15 Příklad 42H

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

20 Produkt podle příkladu 42G (0,25 g, 0,8 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 (0,185 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
25 – 7,29 (m, 2H), 7,86 (d, J = 3,0 MHz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 224 (M+H)⁺; Analyticky vypočteno pro C₁₁H₁₄N₃Cl•1,2 TsoH1,2IPA: C, 55,18; H, 6,49; N, 7,60. Zjištěno: C, 55,07; H, 6,16; N, 7,23.

30 Příklad 49

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

35 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) 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)⁺.

55

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.

15

Příklad 56

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

20

Příklad 56A

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

25

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(dibenzylidenacetone)dipalladium (Pd₂(dba)₃, Alfa Aesar) (0,194 g, 0,210 mmol) a 2,2'-bis(difenylofosfino)-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)⁺.

35

Příklad 56B

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

40

Produkt podle příkladu 56A (2,40 g, 6,52 mmol) a Pd(Ph)₃₄ (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)⁺.

45

Příklad 56C

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

50

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

55

po dobu 2 hodin a pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , 9:1:0,1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,180 g, 0,836 mmol, 52% výtěžek). MS (DCI/ NH_3) m/z 216 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

Příklad 56D

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

- 10 Produkt podle příkladu 56C (0,170 g, 0,790 mmol) v ethylacetátu (5 ml) se nechá reagovat s 4N 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 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 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/ NH_3) m/z 216 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$); Anal. vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 48,16; H, 7,15; N, 12,96. Zjištěno: C, 48,53; H, 6,69; N, 13,08.

20

Příklad 61

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

25

Příklad 61A

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

30

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.

35

Příklad 61B

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

40

45

Produkt podle příkladu 61A (62,3g, 0,167 mol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (150,0 g, 0,708 mol) a prášková 4Å (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 odstraní a směs se míchá po dobu 20 hodin, filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (1000 ml) a zháší pomalým přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Vrstvy se oddělí a vodná vrstva extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se suší nad Na_2SO_4 , 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/ NH_3) m/z 377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

50

Příklad 61C

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 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 (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: mol. hm. = 334,46, C₁₉H₃₀N₂O₃, rozměry krystalu 0,40 x 0,20 x 0,05 mm, orthorhombická, P2₁2₁2₁ (#19), *a* = 6,5862 (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 reflexy s *I* > 3,00 σ (*I*), čímž se získá *R* = 0,067, *R*_w = 0,087.

Příklad 61D

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 atmosférou H₂ (101,3 kPa) 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 čištění. MS (DCI/NH₃) *m/z* 231 (M+H)⁺.

Příklad 61E

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

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)⁺.

Příklad 61F

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

5

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 se 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)⁺.

10

Příklad 61G

15

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

20

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)⁺.

Příklad 61H

25

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

30

Produkt podle příkladu 61G (0,630 g, 2,01 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se nechá reagovat s trifluor-octovou 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)⁺.

Příklad 61I

35

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

40

Požadovaná sloučenina se připraví podle způsobu podle 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-*d*₄, 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), 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-C₄H₄O₄)⁺; Anal. vypočteno pro C₁₂H₁₄N₄•C₄H₄O₄O•0,6H₂O: C, 56,33; H, 5,67; N, 16,42. Zjištěno: C, 56,15; H, 5,39; N, 16,14.

45

Příklad 64

50

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

Příklad 64A

tert-butyl-(3*aR*,6*aR*)-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 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 mol). Směs se míchá po dobu 2 hodin a pak se zpracovává podle výše uvedeného způsobu, čímž se získá surový olej, který se čistí chromatografií (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

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

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)⁺.

Příklad 64C

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

Produkt podle příkladu 64B (0,143 g, 0,359 mmol) v CH₂Cl₂ (5 ml) se nechá reagovat s trifluorooctovou 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).

Příklad 64D

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

Produkt podle příkladu 64C (90,0 mg, 0,302 mmol) v 20% CH₃OH v diethyletheru (10 ml) se nechá reagovat s roztokem kyseliny fumarové (35 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 ($M+H\cdot C_4H_4O_4$)⁺; Anal. vypočteno pro $C_{12}H_{16}BrN_3O\cdot C_4H_4O_4\cdot H_2O$: C, 44,46; H, 5,13; N, 9,72. Zjištěno: C, 44,39; H, 4,79; N, 9,66.

5 Příklad 66

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

10 Příklad 66A

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

15 Produkt podle příkladu 64B (0,300 g, 0,753 mmol) a triethylamin (0,231 ml, 1,66 mmol) v CH_2Cl_2 (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 a organická vrstva se suší nad Na_2SO_4 , filtruje a filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (SiO_2 , 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,300 g, 0,630 mmol, 84% výtěžek).

20

Příklad 66B

25 *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 (SiO_2 , 50% ethylacetát/hexany), čímž se získá požadovaná sloučenina (0,100 g, 0,246 mmol, 39% výtěžek). MS (DCI/NH_3) m/z 409 ($M+H$)⁺.

30

35 Příklad 66C

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

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).

40

Příklad 66D

45 [5-((3a*R*,6a*R*)-hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-5(1*H*)-yl)-2-brom-3-pyridyl]acetonitril-fumarát

Produkt podle příkladu 66C (70,0 mg, 0,228 mmol) v 10% CH_3OH v diethyletheru (5 ml) se nechá reagovat s kyselinou fumarovou (26,4 mg, 0,228 mmol) v 10% CH_3OH v diethyletheru (5 ml). Směs se míchá po dobu 20 hodin a precipitát izoluje filtrací, čímž se získá požadovaná sloučenina (15mg, 0,0347 mmol, 15% výtěžek). 1H NMR (CH_3OH-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 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); MS (DCI/NH_3) m/z 307 ($M+H-C_4H_4O_4$)⁺; Anal. vypočteno pro $C_{13}H_{15}BrN_4\cdot C_4H_4O_4\cdot 0,5H_2O$: C, 47,24; H, 4,66; N, 12,96. Zjištěno: C, 47,39; H, 4,37; N, 12,76.

55

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 atmosférou 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).

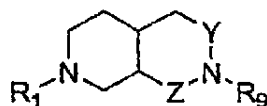
Příklad 90F

(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-d₄, 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 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.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Diazabicyklický derivát obecného vzorce VII

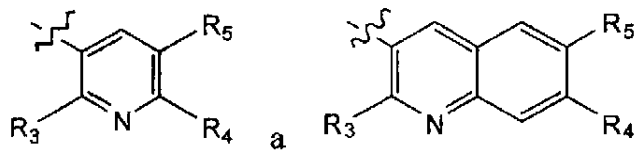


(VII),

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, kde

Y je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH₂ a CH₂CH₂;

Z je vybráno ze skupiny sestávající se z kovalentní vazby, CH₂ a CH₂CH₂, za předpokladu, že pokud Y je CH₂CH₂, pak Z je kovalentní vazba, a dále za předpokladu, že pokud Z je CH₂CH₂, pak Y je kovalentní vazba;

substituent R₁ je vybrán ze skupiny sestávající se z

substituent R₃ je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C₁-C₁₀alkylové skupiny a halogenu;

substituent R₄ je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C₁-C₁₀alkoxy skupiny, C₁-C₁₀alkylové skupiny, amino skupiny, halogenu a nitro skupiny;

R₅ je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C₂-C₁₀alkenylové skupiny, C₁-C₁₀alkoxy skupiny, C₁-C₁₀alkoxy C₁-C₁₀alkoxy skupiny, C₁-C₁₀alkoxyC₁-C₁₀alkylové, C₁-C₁₀alkoxykarbonylové, C₁-C₁₀alkoxykarbonylC₁-C₁₀alkylové, C₁-C₁₀alkylové skupiny, C₁-C₁₀alkylkarbonylové skupiny, C₁-C₁₀alkylkarbonyloxy skupiny, C₁-C₁₀alkylthio skupiny, C₂-C₁₀alkynylové skupiny, amino skupiny, amino C₁-C₁₀alkylové, aminokarbonylové, aminokarbonylC₁-C₁₀alkylové skupiny, aminosulfonylové skupiny, karboxy skupiny, karboxyC₁-C₁₀alkylové skupiny,

kyano skupiny, kyanoC₁–C₁₀alkylové skupiny, formylu, formylC₁–C₁₀alkylové skupiny, halogen C₁–C₁₀alkoxy skupiny, halogen C₁–C₁₀alkylové skupiny, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxy C₁–C₁₀alkylové skupiny, merkaptó skupiny, merkaptóC₁–C₁₀alkylové skupiny, nitro skupiny, 5-tetrazolyly, –NR₆S(O)₂R₇, –C(NR₆)NR₇R₈, –CH₂C(NR₆)NR₇R₈, –C(NOR₆)R₇, –C(NCN)R₆,
 5 –C(NNR₆R₇)R₈, –S(O)₂OR₆ a –S(O)₂R₆;

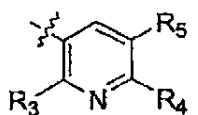
substituenty R₆, R₇ a R₈ jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a C₁–C₁₀alkylové skupiny; a

10 substituent R₉ je vybrán ze skupiny sestávající z atomu vodíku, C₁–C₁₀alkoxykarbonylové skupiny, C₁–C₁₀alkylové skupiny, amino skupiny, amino C₁–C₁₀alkylové skupiny, aminokarbonylC₁–C₁₀alkylové skupiny, benzyloxykarbonylu, kyanoC₁–C₁₀alkylové skupiny, dihydro-3-pyridylkarbonylové skupiny, hydroxy skupiny, hydroxyC₁–C₁₀alkylové skupiny a fenoxycarbonylu.

15 **2.** Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce VII, kde Y je kovalentní vazba; Z je kovalentní vazba.

3. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce VII, kde Y je kovalentní vazba; Z je kovalentní vazba a

20 substituent R₁ je



4. Diazabicyklický derivát podle nároku 3 obecného vzorce VII, vybraný ze skupiny sestávající se z

25 (*cis*)-3-(3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu;
 (*cis*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu;
 (1*R*,6*S*)-3-(6-chlor-3-pyridyl)-3,8-diazabicyklo[4.2.0]oktanu a
 (*cis*)-5-[3,8-diazabicyklo[4.2.0]okt-3-yl]nikotinonitrilu.

30 **5.** Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce VII, kde Y je CH₂ a Z je kovalentní vazba.

35 **6.** Diazabicyklický derivát podle nároku 5 obecného vzorce VII, kterou je (*cis*)-6-(3-pyridyl)-oktahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin.

7. Diazabicyklický derivát podle nároku 1 obecného vzorce VII, kde Y je CH₂CH₂ a Z je kovalentní vazba.

40 **8.** Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje terapeuticky účinné množství diazabicyklické sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

45

Konec dokumentu
