

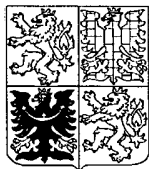
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 877**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.09.1997 09.09.1997**  
**10.09.1997 21.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9719183 1997/9719189**  
**1997/9719290 1998/9803611**

(33) Země priority: **GB GB GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**  
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/05609**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/12933**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 487/04**

**C 07 D 413/12**

**A 61 K 31/40**

**A 61 K 31/4015**

**A 61 P 11/00**

//(C 07 D 487/04, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Clarke Geoffrey Duke Edward, Stevenage, GB;

Dowle Michael Dennis, Stevenage, GB;

Finch Harry, Stevenage, GB;

Harrison Lee Andrew, Stevenage, GB;

Inglis Graham George Adam, Stevenage, GB;

Johnson Martin Redpath, Stevenage, GB;

Macdonald Simon John Fawcett, Stevenage, GB;

Shah Pritom, Stevenage, GB;

Smith Robin Andrew, Stevenage, GB;

(74) Zástupce:

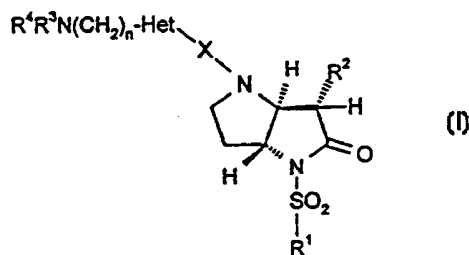
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pyrrolopyrrolonové deriváty**

(57) Anotace:

Pyrrolopyrrolonové deriváty obecného vzorce I jsou látky, schopné vyvolat inhibici neutrofilní elastázy a slouží k léčení chorob, při jejichž vzniku se elastáza účastní, zejména zánětlivých onemocnění dýchacích cest, jako je např. chronický zánět průdušek a podobná onemocnění. Způsob výroby uvedených derivátů.



CZ 2000 - 877 A3

## Pyrrolopyrrolonové deriváty

### Oblast techniky

Vynález se týká bicyklických derivátů s léčebným účinkem, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují a jsou určeny k léčení zánětlivých stavů.

### Dosavadní stav techniky

Zánět je primární odpověď na poranění tkáně nebo na mikrobiální infekci a je charakterizován tím, že leukocyty vystupují z cév přes endotel. Jde o neutrofile, eosinofily, basofily, monocyty a lymfocyty. Při různých formách zánětlivých reakcí dochází k infiltraci tkáně různými typy leukocytů.

Zánětlivé stavy mohou být vyvolány řadou příčin, např. infekcí, poškozením tkáně a také autoimunitními reakcemi. V průběhu zánětlivého pochodu dochází k výstupu neutrofilů z krevního oběhu do tkáně v místě jejího poškození. Neutrofile obsahují velké množství různých nitrobuněčných granulí a v případě aktivace v místě zánětu dochází k vylučování obsahu těchto granul do tkáně. Různé granule obsahují různé typy enzymů a jiných bílkovin, z nichž řada má antibakteriální vlastnosti.

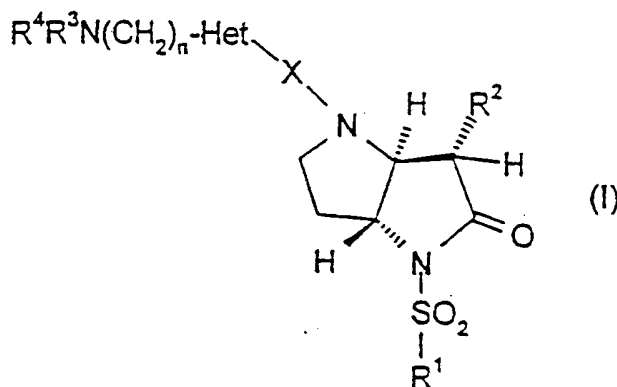
Jeden z enzymů, které je možno nalézt v azurofilních granulích je neutrofilním elastáza. Tento enzym má v organismu široké spektrum účinku, např. v plicní tkáni zvyšuje tento enzym produkci slizu a mění typy buněk ve výstelce plic. Enzym také může způsobit změny permeability cév v různých tkáních a zásadně je účinným destrukčním činidlem proti celé řadě složek pojivových tkání. Přestože existují uvnitř organismu endogenní inhibitory elastázy včetně antitrypsinu a inhibitoru proteázy leukocytů, předpokládá se, že se elastáza účastní vzniku různých chorobných stavů včetně zánětlivých onemocnění dýchacích cest, kloubů a pokožky. Enzym je rovněž zodpovědný za

většinu příznaků syndromu akutní respirační nedostatečnosti ARDS a dalších akutních zánětlivých stavů po poranění a/nebo při infekci.

Nyní byla zjištěna nová skupina sloučenin, které mají schopnost vyvolat inhibici neutrofilní elastázy. Tyto látky by mohly mít příznivý vliv na svrchu uvedená onemocnění nebo na zlepšení příznaků těchto onemocnění.

### Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří pyrrolopyrrolonové deriváty obecného vzorce I



(je uvedena relativní stereochemie),

kde

$R^1$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

$R^2$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 2 až 4 atomech uhlíku,

X znamená CO nebo  $SO_2$ ,

Het znamená případně substituovaný, 5 až 10členný monocyklický nebo bicyklický, aromatický kruhový systém, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny O, N a S,

n znamená celé číslo 0 až 4,

$R^3$  a  $R^4$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,  $-(CH_2)_{1-4}CONR^5R^6$ , CO-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo  $(CH_2)_{0-2} Ph$ , kde Ph znamená fenyl, popř. substituovaný

jedním nebo větším počtem alkylových zbytků o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomu halogenu nebo  $\text{NR}^3\text{R}^4$  společně tvoří azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, azepiny, morfoliny, piperaziny, popř. N-substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, popř. substituovaný halogenem nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo benzyl, popř. substituovaný na benzenovém kruhu halogenem nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo  $\text{NR}^3\text{R}^4$  společně tvoří svrchu popsany kruh, substituovaný na atomech uhlíku jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$  nebo  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, a soli a solváty těchto látek.

V obecném vzorci I je znázorněna relativní stereochemie středů chiralit. Vynález zahrnuje sloučeniny podle vynálezu v racemické formě i ve formách, v nichž jeden z enantiomerů převažuje nebo je výlučně přítomen. Obecně je výhodné získávat sloučeniny obecného vzorce I v enantiomerně čisté formě, zejména ve formě, v níž je znázorněn ve vzorci I.

Vynález zahrnuje také fyziologicky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I. Může jít o soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako hydrochloridy a tartráty.

Pod pojmem „alkyl“ se rozumí alkylové zbytky s. přímým nebo rozvětveným řetězcem a v případě, že zbytek obsahuje více než 3 atomy uhlíku, může jít také o cykloalkyl.

Vhodnými alkylovými skupinami ve významu  $\text{R}^1$  jsou methyl, ethyl a propyl.

Jako příklad skupin ve významu Het lze uvést furanyl, imidazolin, thiofenyl, pyrrolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl a pyrazinyl.

Skupina Het může být vázána na pyrrolidinový kruh přes skupinu X v jakémkoliv poloze. Jako příklady tohoto spojení je možno uvést

furan-2-yl, furan-3-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, thiofen-2-yl, pyrrol-2-yl, thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-5-yl, pyridin-3-yl, 1-methylpyrrol-2-yl, 1-methylpyrazol-3-yl, 1-methylpyrazol-5-yl nebo pyrazin-2-yl.

Jako příklady substituentů pro skupinu Het je možno uvést alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, např. methyl nebo ethyl, alkoxykupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, např. methoxykupinu, nitroskupinu a atom halogenu, jako chloru, bromu, fluoru nebo jodu. Substituenty se mohou nacházet na atomu uhlíku nebo na atomu dusíku.

Příkladem substituovaných skupin ve významu Het mohou být 1-methylpyrrolyl nebo 1-methylpyrazolyl.

Příkladem poloh pro vedlejší řetězec v obecném vzorci I může být pro furan-2-yl poloha 5, pro furan-3-yl poloha 2, pro thiofen-2-yl poloha 5, pro pyrrol-2-yl poloha 4 nebo 5, pro 1-methylpyrrol-2-yl poloha 5, pro thiazol-4-yl poloha 2, pro isoxazol-3-yl poloha 5, pro 1-methylpyrazol-3-yl poloha 5, pro 1-methylpyrazol-5-yl poloha 3, pro pyridin-3-yl poloha 6 a pro pyrazin-2-yl poloha 5.

V případě, že  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle znamenají alkylové zbytky o 1 až 8 atomech uhlíku, může jít např. o methyl, ethyl, cyklopropyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl,  $\text{CH}(\text{iPr})_2$  a cyklohexyl.

V případě, že  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle znamenají  $(\text{CH}_2)_{0-2}$  Ph může jít o fenyl, benzyl a (4-F-fenyl)methyl.

V případě, že  $\text{NR}^3\text{R}^4$  společně tvoří N-substituovaný piperazinyl, mohou být příkladem těchto skupin N-fenylpiperazinyl a N-methylpiperazinyl.

V případě, že  $\text{NR}^3\text{R}^4$  společně tvoří kruhy, substituované na atomech uhlíku, může jít o substituenty typu methyl,  $\text{CONH}_2$  a  $\text{COOMe}$ . Příkladem může být 4-methylpiperidin-1-yl.

Výhodným významem pro  $R^1$  je methyl nebo ethyl a zvláště methyl.

Výhodným významem pro  $R^2$  je isopropyl nebo propyl a zvláště isopropyl.

Výhodným významem pro X je skupina CO.

Het s výhodou znamená 5 nebo 6-členný monocyklický aromatický kruh, který obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny O, N a S, s výhodou jde o thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl nebo pyrazinyl, zvláště výhodný je thiazolyl, zejména thiazol-4-yl nebo pyrazinyl.

Dalším výhodným významem pro Het je pyridinyl a zvláště 3-pyridinyl.

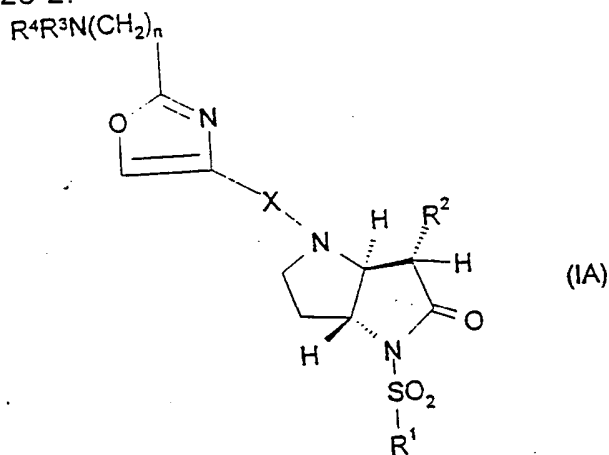
Zvláště výhodným významem pro Het je pyrazinyl, ideálně Het znamená pyrazin-2-yl, v němž je vedlejší řetězec v poloze 5.

Dalším vhodným významem pro Het je oxazolyl a zvláště oxazol-4-yl.

Vhodným významem pro n je 1 až 3, zejména 1 nebo 2 a zvláště 1.

$R^3$  a  $R^4$  znamenají s výhodou nezávisle atom vodíku nebo alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, výhodným významem pro  $NR^3R^4$  je pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo piperazinyl, které mohou být popř. N-substituovány alkylovým zbytkem o 1 až 8 atomech uhlíku nebo fenylovým zbytkem, popř. substituovaným halogenem nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku. V případě, že  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, jsou výhodnými skupinami ve významu  $NR^3R^4$  skupiny  $NMe_2$ ,  $N(n-butyl)_2$ ,  $NHMe$ ,  $NH(cyklopropyl)$ ,  $NHCH(iPr)_2$  a  $N(cyklohexyl)_2$ .

Skupina sloučenin obecného vzorce I zvláštního významu jsou sloučeniny obecného vzorce IA, v nichž Het znamená oxazol-4-yl s vedlejším řetězcem v poloze 2.



(relativní stereochemie je uvedena)

kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

Výhodným významem pro X je skupina CO. R<sup>2</sup> s výhodou znamená isopropyl nebo propyl, zvláště isopropyl. Výhodným významem pro R<sup>1</sup> je methyl nebo ethyl, zvláště methyl. Symbol n s výhodou znamená celé číslo 1 až 3, zvláště 1 nebo 2 a zejména 1. Výhodným významem pro R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> je nezávisle atom vodíku nebo alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku nebo v případě NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> může jít o pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo piperazinyl, popř. N-substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 8 atomech uhlíku nebo fenylovým zbytkem, popř. dále substituovaným atomem halogenu nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku. Zvláště vhodným významem pro NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> je pyrrolidinyl, piperidinyl, N-fenylpiperazinyl, N(butyl)<sub>2</sub>, NMe(cyklopropyl) nebo N(cyklohexyl)<sub>2</sub>, zvláště výhodný je pyrrolidinyl.

Schopnost sloučenin podle vynálezu vyvolat inhibici neutrofilní elastázy může být prokázán např. při použití následujících zkoušek in vitro a in vivo.

Zkouška in vitro na lidskou neutrofilní elastázu

Materiály:

50 mM Tris/HCl o pH 8,6

150 mM NaCl

11,8 nM čištěné lidské neutrofilní elastázy.

Příslušné koncentrace zkoumaných látek se ředí vodou ze zásobního roztoku těchto látek s koncentrací 10 mM v dimethylsulfoxidu. Uvedené hodnoty jsou konečné koncentrace po přidání roztoku substrátu.

Svrchu uvedená směs se inkubuje 15 min při teplotě 30 °C a pak se měří zbývající účinnost elastázy po dobu 10 min v zařízení BioTek 340i po přidání 0,6 mM MeO-sukcinylyl-alanyl-alanyl-prolyl-valyl-p-nitroanilidu. Rychlost vzrůstu absorbance při 405 nm je přímoúměrná účinnost elastázy. Účinnost enzymů se graficky vynese proti

koncentraci inhibitoru a z takto vzniklé křivky je možno stanovit příslušnou hodnotu  $IC_{50}$  pomocí počítačového programu.

#### Účinnost inhibitorů lidské elastázy in vivo

Perorální podání inhibitorů v případě plicního infiltrátu, vyvolaného IL-8 pro stanovení intracelulární inhibice elastázy.

Dospělí křečci s hmotností 100 až 150 g byli náhodně rozděleni do skupin po 4 a přes noc jim nebylo podáváno krmivo. Pak byla zvířata uspána plynným 3% isofluoranem a perorálně jim bylo podáno pouze nosné prostředí, tzn. 1 ml vody na 100 g hmotnosti nebo se podává totéž nosné prostředí s obsahem rozpuštěných zkoumaných látek. Současně nebo následně se zvířatům podává intratracheálně ještě v narkóze roztok 1 mikrogramů rekombinantního lidského IL-8 ve 100 mikrolitrech sterilního fyziologického roztoku chloridu sodného. 6 hodin po podání IL-8 byla zvířata usmrcena intraperitoneálním podáním pentobarbitonu. Plíce byly vymyty 2 x 2,5 ml sterilního fyziologického roztoku chloridu sodného a byly také vyjmuty stehenní kosti zvířat.

Intracelulární elastáza byla připravena z neutrofilů, získaných vymytím a z kostní dřeně stehenní kosti. Neutrofilů byly rozrušeny pomocí ultrazvuku a odstředěním byly získány nitrocytoplasmatické granule. Tyto granule byly rozrušeny opakovaným zmrazením a roztátím a zpracováním pomocí ultrazvuku. Pak byly na vzorcích tohoto materiálu provedeny zkoušky na elastázu a myeloperoxidázu k průkazu účinnosti zkoumaných látek.

#### Zkouška na inhibici lidské elastázy z krve

Zkouška byla prováděna tak, že čerstvá, heparinovaná lidská krev v množství 200 mikrolitrů byla přidána k 10 mikrolitrům příslušně zředěného vzorku zkoumané látky. Každá zkouška byla prováděna ve trojnásobném opakování. Bylo také zkoumáno 6 kontrolních vzorků, které



obsahovaly místo účinné látky pouze vodu. Všechny vzorky byly promíchány pomocí pipety a pak inkubovány 30 minut při teplotě 37 °C. Pak byl přidán chladný pufr pro rozrušení buněk, obsahující 750 mikrolitrů 155 mM chloridu amonného, 0,12 mM EDTA a 10 mM hydrogenuhličitanu draselného při pH 7,4. Zkumavky se uzavřou víčkem, několikrát převrátí k promíchání obsahu a pak se udržují 15 minut na teplotě 4 °C, přičemž se každých 5 minut znovu převrátí. Po odstředění 10 minut při 250 g při teplotě 4 °C se výsledná usazenina buněk promyje 300 mikrolitry fyziologického roztoku chloridu sodného a pak se znovu odstředí 10 minut při 100 g při teplotě 4 °C. Usazenina se tímto způsobem ještě 2krát promyje a pak se výsledná usazenina buněk uvede do suspenze ve 200 mikrolitrech pufru s obsahem 100 mM, 300 mM NaCl, 1% hmotnostní HTAB o pH 8,6. Vzorky se pak uloží při teplotě -20 °C. Vzorky se 4krát zmrazí a opět nechají roztát, načež se měří účinnost elastázy kolorimetricky ve směsi, která obsahuje 50 mM Tris, 150 mM NaCl a 0,6 mM MeO-Succ-Ala-Ala-Ala-Pro-Val-pNA při pH 8,6, měří se rychlost vzestupu absorbance při 405 nm.

Sloučeniny podle vynálezu mohou mít potenciální příznivý léčebný účinek v případě chorob, při jejichž vzniku se předpokládá účinnost elastázy. Jde zejména o zánět průdušek včetně chronických zánětů. Další chorobou, kterou by patrně bylo možno příznivě ovlivnit je chronické obstruktivní plicní onemocnění COPD.

Jako příklady dalších chorobných stavů, při nichž by mohlo být podávání sloučenin podle vynálezu výhodné, je možno uvést další zánětlivé stavy dýchacích cest, jako zánět průdušek včetně chronického zánětu, bronchiektasie, astma a stavy hyperreakivity plicní tkáně, akutní plicní nedostatečnost, septický šok a další zánětlivé nebo destruktivní stavy plicní tkáně, jako je rozedma, cystická fibróza a také zánětlivé nebo destruktivní stavy dalších tkání, jako onemocnění pokožky, např. lupénka nebo lupus a onemocnění dásní včetně zánětu dásní.

Jako další příklady chorobných stavů, u nichž by sloučeniny podle vynálezu mohly mít příznivý vliv je možno uvést hojení ran a léčení popálenin, choroby srdečního a cévního systému, jako infarkt myokardu, mrtvici, periferní cévní onemocnění včetně uzavírání tepen na dolních končetinách atherosklerózy, poranění po reperfusi, potíže, vznikající při kardiopulmonárním bypassu a septikemii.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány také při poruchách pojivových tkání, jako jsou reumatoidní arthritida, osteoarthritis a spondylitis a pak zánětlivé stavy ledvin, např. glomerulonefritida.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít také k léčení některých typů leukémie včetně akutní myelogenní leukémie, akutní myelomonocytické leukémie a chronických monocytických leukémií a také při prevenci nebo inhibici metastáz pevných nádorů, např. nádorů plic, mléčné žlázy, prostaty a žaludku a také v případě melanomů.

Zvláštním provedením vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce I pro léčení chronického zánětu průdušek. Chronický zánět průdušek je stav, který je výsledkem působení škodlivých chemických nebo jiných látek na dýchací cesty. Tento stav může také vzniknout sekundárně v důsledku jiné choroby. Příznaky této choroby jsou vyvolány příliš velkou sekrecí na povrchu dýchacích cest. Toto velké množství sekretu není obvykle účinně vyloučeno a v důsledku toho dochází ke snížené výměně plynů v plicích a k obtížnému dýchání a nedostatečnému zásobení tkání kyslíkem a v důsledku toho k častým mikrobiálními infekcím a téměř trvalému kašli, spojenému s vykašláváním značného množství materiálu. Pravděpodobným mechanismem pro příliš velkou sekreci v průduškách je výstup neutrofilů do dýchacích cest v případě dráždění výstelky těchto dýchacích cest. Neutrofilové vylučují elastázu na povrchu dýchacích cest a tento enzym pak způsobí zvýšené množství sekretu na povrchu dýchacích cest a také dramatické změny ve složení výstelky těchto dýchacích cest. Při inhibici účinnosti elastázy podáváním sloučenin

podle vynálezu by mohlo dojít ke zlepšení příznaků chronického zánětu průdušek. Snížená funkce plic v případě COPD, např. při chronickém zánětu průdušek s uzávěrem některých průdušek je také způsobena poškozením plic, které je vyvoláno elastázou a vede ke zúžení dýchacích cest a vzniku zánětlivých stavů. Také v tomto případě bude možno podáváním inhibitorů elastázy zlepšit celou funkci plic.

Jak již bylo uvedeno svrchu, jsou sloučeniny podle vynálezu účinnými inhibitory elastázy, zejména neutrofilní elastázy. Tyto látky je možno využít v lidském nebo veterinárním lékařství, zvláště k léčení stavů, při jejichž vzniku se elastáza účastní jako např. chronický zánět průdušek.

Je samozřejmé, že v případě, že se uvádí možnost léčení některé choroby, rozumí se také možnost prevence.

Součástí řešení tvoří také použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení chorob, při jejichž vzniku se účastní elastáza, např. pro léčení chronického zánětu průdušek.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovat na farmaceutický prostředek jakýmkoliv běžným způsobem. Součástí řešení tvoří také farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou složku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty spolu s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných pomocných látek nebo nosičů.

Tyto farmaceutické prostředky se obvykle vyrábějí prostým smísením všech složek.

Sloučeniny podle vynálezu je např. možno zpracovat na farmaceutické prostředky, určené pro perorální podání, podání ústní sliznicí, parenterální podání, místní podání nebo rektální podání.

Tablety a kapsle pro perorální podání mohou obsahovat běžné pomocné látky, např. pojiva, jako sirupy, akaciovou gumu, želatinu, sorbitol, tragakanth, škrobový sliz nebo polyvinylpyrrolidon, plniva,

jako je laktóza, mikrokrytalická celulóza, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol, kluzné látky, jako je stearan hořečnatý, kyselina stearová, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, desintegrační činidla, jako je bramborový škrob, sodná sůl zesítené karmelózy nebo sodná sůl glykolátu škrobu a také smáčedla, např. laurylsíran sodný. Tablety je možno opatřit povlakem obvyklým způsobem. Kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít např. formu olejových nebo vodných suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů nebo mohou být dodávány jako suché produkty, určené pro zředění vodou nebo jiným vhodným nosným prostředím těsně před použitím. Tyto kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, jako suspenzní činidla, např. sorbitolový sirup, methylcelulózu, želatinu, glukózový sirup, hydroxymethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, gel stearanu hlinitého nebo jedlé hydrogenované oleje, emulgační činidla, např. lecithin, sorbitanmonooleát nebo akaciovou gumu, nosné prostředí může mít také nevodnou povahu včetně jedlých olejů, jako je mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol a také konzervační činidla, např. methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzolat nebo kyselinu sorbovou. Dále mohou farmaceutické prostředky obsahovat pufry, látky pro úpravu chuti, barviva a/nebo sladidla, např. mannitol podle potřeby.

Pro podání ústní sliznicí může mít farmaceutický prostředek formu tablety nebo kosočtverečné tablety, vyrobené běžným způsobem.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno zpracovat na čípky, např. při použití běžného základu pro výrobu čípků, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Sloučeniny podle vynálezu je rovněž možno zpracovat pro parenterální podání ve formě injekce nebo kontinuální infuze, k tomuto účelu je prostředek možno uložit do ampulí nebo lahviček s obsahem jednotlivé dávky, do předem naplněných injekčních stříkaček nebo do

větších obalů, které obsahují větší počet dávek a také konzervační prostředek. Prostředek může mít formu roztoku, suspenze nebo emulze ve vodném nebo nevodném nosném prostředí a může také obsahovat různé pomocné látky, jako jsou antioxidační činidla, puify, antimikrobiální látky a/nebo látky snižující toxicitu. Účinná látka může být dodávána také ve formě prášku, který je určen pro smísení s vhodným nosným prostředím těsně před použitím, např. se sterilní bezpyrogenní vodou. Při dodávání účinné látky v pevné formě se sterilní prášek za aseptických podmínek plní do sterilních nádobek a odděleně se dodává nosné prostředí nebo se sterilní roztok asepticky plní do nádobek a pak se lyofilizuje.

Pro místní podání je možno dodávat prášky pro inhalaci nebo insulaci. Může také jít o mazání, krémy, emulze, aerosoly, pesary nebo kapsle pro použití v inhalačních přístrojích, může také jít o kapky do nosu nebo do oka.

Mazání a krémy je možno vytvořit např. smísením účinné látky s vodným nebo olejovým základem, jako přísady je možno přidávat různá zahušťovadla a/nebo látky vytvářející gel a/nebo rozpouštědla. Základ pro mazání nebo krém může např. obsahovat vodu a/nebo olej, např. kapalný parafin nebo rostlinný olej, jako arašídový olej nebo ricinový olej nebo některé rozpouštědlo, jako polyethylenglykol. Z použitelných zahušťovadel je možno uvést měkký parafin stearan hlinitý, cetostearylalkohol, polyethylenglykoly, mikrokrytalický vosk a včelí vosk.

Emulze mohou být připraveny při použití vodného nebo olejového základu a obecně mohou obsahovat jedno nebo větší počet emulgačních činidel, stabilizátoru, dispergačních látek, suspenzních činidel nebo zahušťovadel.

Prášky, určené pro zevní podání mohou být vytvořeny při použití jakéhokoliv vhodného práškového základu, např. mastku, laktózy nebo škrobu. Pro výrobu kapek je možno použít jakýkoliv vodný nebo

nevodný základ, který může obsahovat dispergační činidla, solubilizační činidla nebo suspenzní látky.

Postřiky nebo aerosoly je možno vytvořit jako vodné roztoky nebo suspenze nebo jako aerosoly, aplikované z tlakového obalu při použití vhodného hnacího prostředku, jako dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluorethanu, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu, 1,1,1,2-tetrafluorethanu, oxidu uhličitého nebo jiného vhodného plynu.

Kapsle pro použití v inhalačních nebo insuflačních přístrojích mohou být např. želatinové kapsle, do nichž se uloží prášková směs sloučeniny podle vynálezu a vhodného základu, kterým může být laktóza nebo škrob.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno použít také v kombinaci s dalšími účinnými látkami, např. s protizánětlivými látkami, jako jsou kortikosteroidy nebo NSAID, bronchodilatační látky, jako beta-2adrenergní látky a xanthiny, např. theofylin, mukolytické látky, antimuskarinové látky, antileukotrieny, inhibitory adheze buněk jako látky, antagonizující ICAM, antioxidantní látky, jako N-acetylcystein, plicní smáčedla a/nebo antimikrobiální a protivirové látky.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je také možno použít v kombinaci s genetickou léčbou.

Podle vynálezu je tedy možno použít kombinaci, obsahující sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelnou sůl nebo solvát a mimo to další účinnou látku.

Uvedená kombinace může být zpracována na farmaceutický prostředek, který pak bude obsahovat jako účinnou složku kombinaci sloučeniny podle vynálezu a další účinné látky.

Jinak je však možno složky takové kombinace podávat odděleně, a to současně nebo následně. Příslušné dávky známých účinných látek snadno určí ošetřující lékař.

Sloučeniny podle vynálezu budou podávány např. v dávkách 0,01 až 50 mg/kg, s výhodou 0,05 až 25 mg/kg perorálně jednou nebo

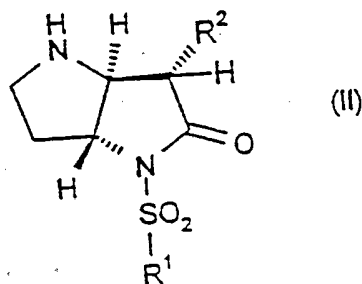
vícekrát za den. Přesná dávka bude záviset na věku a celkovém stavu nemocného, na způsobu podání a na léčeném onemocnění. Při léčení zánětu průdušek bude obvykle nejvýhodnější perorální podání. V případě jiných chorob, např. v případě ARDS může být výhodné např. nitrožilní podání.

Sloučeniny podle vynálezu mají velmi výhodné trvání účinku.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty je možno připravit postupy, které budou dále uvedeny. Tyto postupy rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se

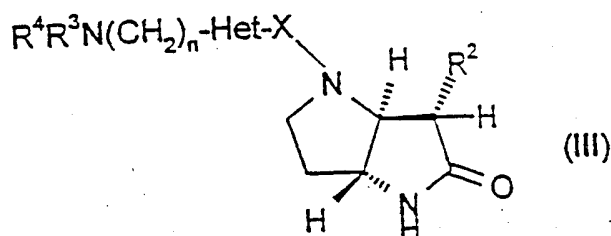
(i) kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



(relativní stereochemie je uvedena)

se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3N(CH_2)_n\text{HetCOOH}$  nebo kyselým derivátem této sloučeniny, např. chloridem, aktivovaným esterem nebo anhydridem nebo směsným anhydridem, nebo se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3N(CH_2)_n\text{HetXY}$ , kde Y je reaktivní skupina, např. atom halogenu, jako chloru, nebo s chráněným derivátem této látky, nebo se

(ii) sulfonyluje sloučenina obecného vzorce III



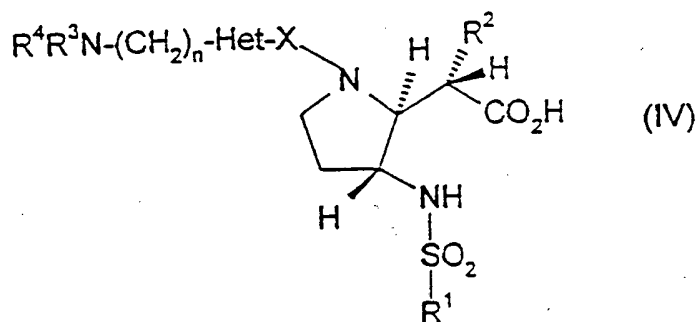
(relativní stereochemie je uvedena)

nebo chráněný derivát této látky,

působením sloučeniny  $YO_2SR^1$ , kde Y znamená reaktivní skupinu,

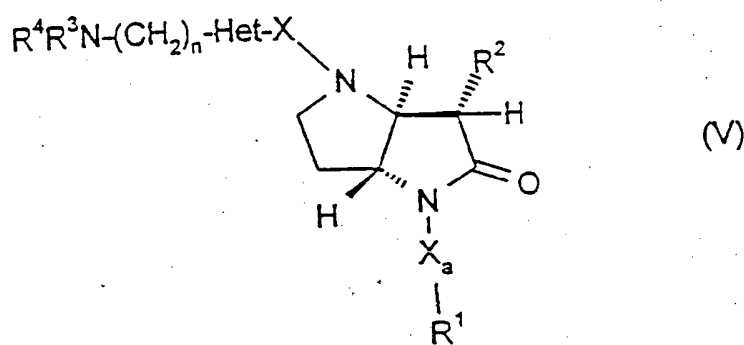
např. atom halogenu, jako chloru, nebo se

(iii) cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV

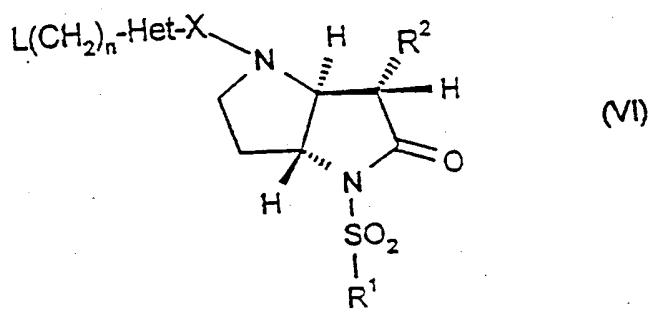




(relativní stereochemie je uvedena)  
 nebo její ester, vytvořený na karboxylové skupině, nebo se  
 (iv) oxiduje odpovídající sloučenina vzorce V

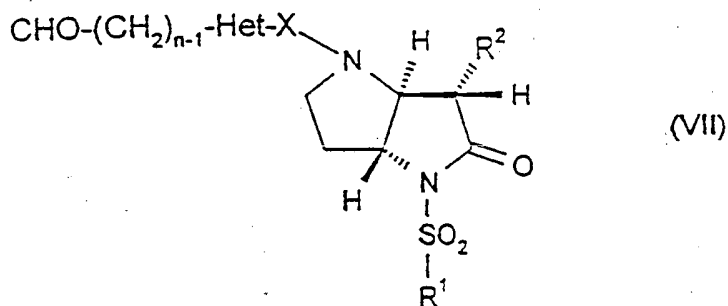


(relativní stereochemie je uvedena)  
 kde  $X_a$  je atom síry nebo SO nebo se  
 (v) nechá reagovat sloučenina vzorce VI



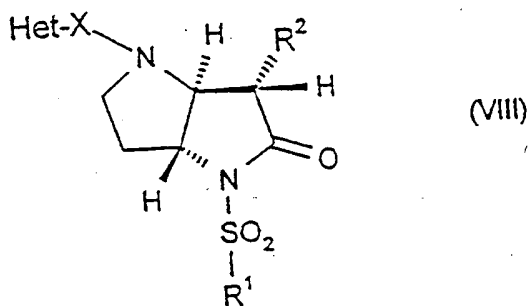
(relativní stereochemie je uvedena)  
 kde L znamená odštěpitelnou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3NH$ , nebo se  
 (vi) připraví sloučenina obecného vzorce I, v níž n znamená celé číslo  
 1 až 4 redukcí reakčního produktu odpovídající sloučeniny vzorce VII



(relativní stereochemie je uvedena)

se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3NH$ , nebo se  
 (vii) připraví sloučenina vzorce I, v níž n znamená 1 reakcí  
 odpovídající sloučeniny vzorce VIII



(relativní stereochemie je uvedena),

s formaldehydem nebo paraformaldehydem spolu se sloučeninou  
 vzorce  $R^4R^3NH$  v kyselém prostředí, nebo se

(viii) odstraní ochranné skupiny z chráněné sloučeniny obecného vzorce I nebo se

(ix) ze směsi enantiomerů izoluje v čisté formě jeden z enantiomerů, načež se v případě potřeby převede výsledná volná látka obecného vzorce I na svou sůl, přijatelnou z fyziologického hlediska, nebo se ze soli uvolní sloučenina vzorce I nebo se jedna sůl převede na jinou fyziologicky přijatelnou sůl.

#### Způsob (i)

Kondenzační reakce se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3N(CH_2)_nHetCOOH$  se účelně provádí v přítomnosti vazného činidla, např. 1-(3-N,N-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a s výhodou také v přítomnosti HOBT a v rozpouštědle, jako dichlormetan, DMF, MeCN nebo tetrahydrofuran při teplotě 0 °C až teplotě místnosti. V případě, že se užije derivát kyseliny, např. její chlorid, aktivovaný ester, anhydrid nebo směsný anhydrid, je nutno reakční podmínky odpovídajícím způsobem modifikovat, např. tak, že se reakce provádí v přítomnosti baze. V případě, že oba symboly  $R^3$  a  $R^4$  znamenají atomy vodíku, je obvykle výhodné chránit atom dusíku, např. navázáním skupiny BOC.

V případě použití sloučeniny vzorce  $R^4R^3N(CH_2)_nhetSO_2Y$  se reakce účelně provádí v přítomnosti baze, např. triethylaminu a v rozpouštědle, např. DCM při teplotě 0 °C až teplotě místnosti.

#### Způsob (ii)

Sulfonylace se obvykle provádí v přítomnosti LHMDs nebo NaH v rozpouštědle, např. v tetrahydrofuranu při teplotě -78 až 0 °C.

V případě, že jeden ze symbolů  $R^3$  a  $R^4$  nebo oba tyto symboly znamenají atomy vodíku, může být za potřebí chránit atom dusíku, např. pomocí skupiny BOC.

#### Způsob (iii)

Cyklizační reakce se obvykle provádí v přítomnosti 2-chlor-1-methylpyridiniumjodidu nebo EDC v rozpouštědle, jako dischlormethanu při teplotě 0 °C až teplotě varu pod zpětným chladičem. Tuto reakci je možno uskutečnit také při použití thioesterů karboxylové kyseliny vzorce IV. Stejně dobře je možno použít jiný derivát kyseliny, např. halogenid, jako chlorid.

#### Způsob (iv)

Oxidační reakci je možno uskutečnit obvyklým způsobem, např. působením perkyseliny.

#### Způsob (v)

Při provádění tohoto postupu je výhodnou odštěpitelnou skupinou atom halogenu, jako chloru, bromu nebo jodu, mesylát nebo tosylát. Reakci je možno uskutečnit smísením reakčních složek, popř. v přítomnosti baze, jako triethylaminu nebo uhličitanu draselného v inertním rozpouštědle jako DMF nebo MeCN.

#### Způsob (vi)

Tuto reakci je možno provádět smísením složek v inertním rozpouštědle, jako DCM při teplotě místnosti nebo při vyšší teplotě. Redukci je možno uskutečnit přímo v reakční směsi při použití mírného redukčního činidla, např.  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  nebo  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

#### Způsob (vii)

Reakci heterocyklické sloučeniny vzorce VIII s formaldehydem nebo paraformaldehydem a aminem je možno uskutečnit za standardních Mannichových podmínek, např. při teplotě varu pod zpětným chladičem v kyselém prostředí, typicky ve směsi kyseliny octové a ethanolu. V případě, že se amin užije ve formě soli s

kyselinou, např. ve formě hydrochloridu, je možno kyselinu octovou vynechat.

#### Způsob (viii)

Ochranné skupiny, zvláště skupiny použitelné pro ochranu atomu dusíku a také způsoby opětného odštěpení těchto skupin byly popsány v publikaci TW Greene „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydání 1991 J. Willey and Sons.

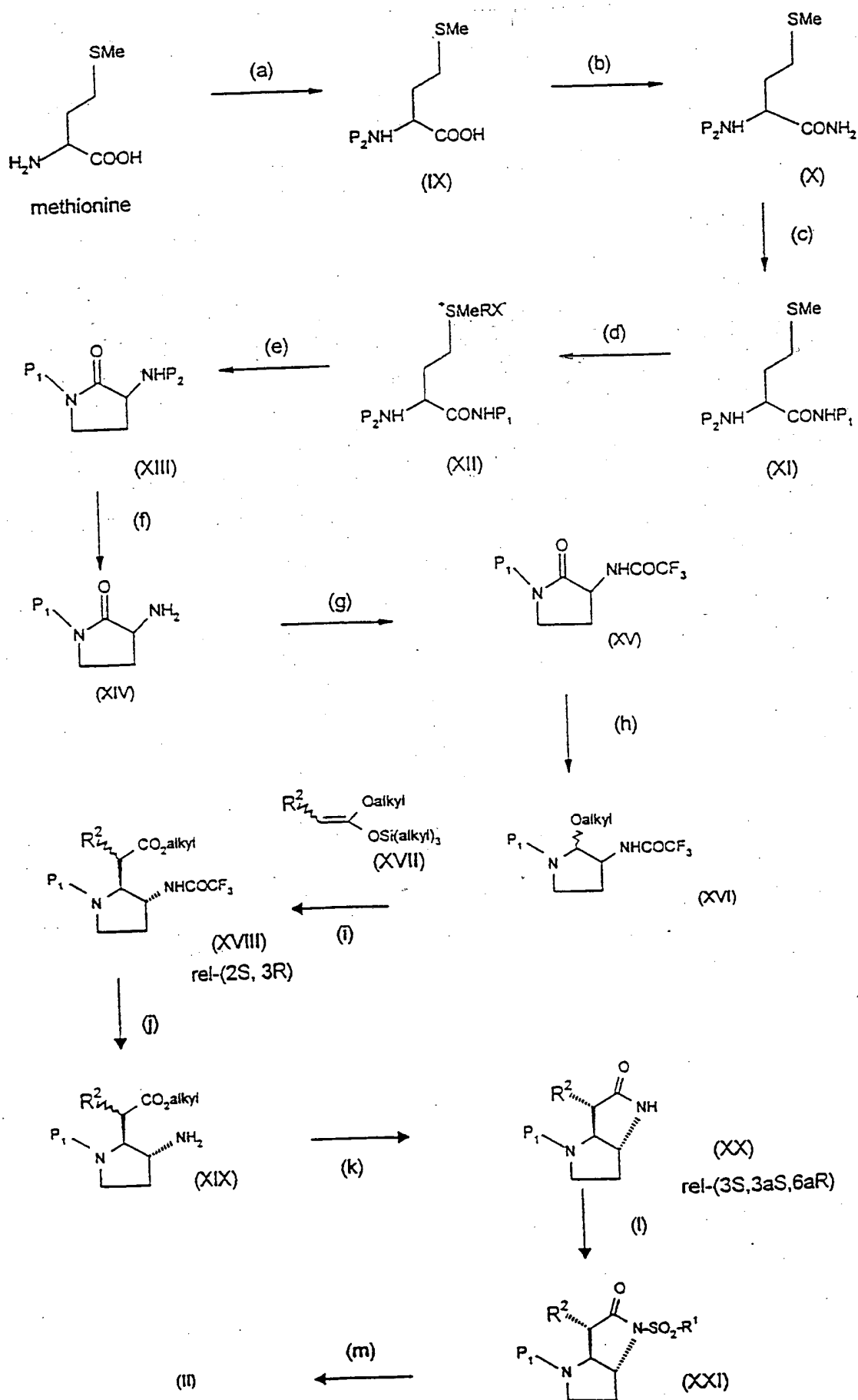
#### Způsob (ix)

Čištění jednotlivého enantiomeru je možno dosáhnout běžnými postupy, např. pomocí chirální chromatografie, jako chirální HPLC nebo krystalizací s homochirální kyselinou, např. s kyselinou vinnou.

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami, např. hydrochloridy nebo tartráty je možno připravit reakcí volné látky obecného vzorce I s požadovanou kyselinou.

Meziprodukty obecného vzorce II je možno snadno připravit způsobem uvedeným v následujícím schématu 1:

Schéma 1.



#### Stupeň (a)

Jde o běžné zavedení ochranných skupin, v případě, že  $P_2$  znamená BOC, je možno reakci uskutečnit působením  $(BOC)_2O$  v přítomnosti baze jako NaOH v polárním systému rozpouštědel, jako ve směsi dioxanu a vody.

#### Stupeň (b)

Přeměnu je možno uskutečnit působením hydrogenuhličitanu amonného v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako směsi pyridinu a DMF a v přítomnosti  $(BOC)_2O$  nebo vhodného ekvivalentu.

#### Stupeň (c)

Jde o běžné zavedení ochranné skupiny. V případě, že  $P_1$  znamená CBZ, probíhá reakce dobře při použití nBuLi a pak CBZ-Cl v přítomnosti inertního rozpouštědla jako THF při teplotě nižší než  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ .

#### Stupeň (d)

Reakci je možno uskutečnit působením sloučeniny RX, např. MeI, benzyljodidu nebo  $Me_2SO_4$  jde o látky, které jsou schopné převést atom síry ve skupině SMe na sulfoniový ion ve vhodném rozpouštědle, jako propanonu nebo acetonitrilu. Skupina R bude obvykle alkylová nebo aralkylová skupina, X znamená atom halogenu, zvláště jodid nebo zbytek sulfátu. Při této reakci je vhodné, i když ne nezbytné chránit amidovou skupinu.

#### Stupeň (e)

Uzavření kruhu je možno uskutečnit působením pryskyřice Dowex 2 x 8 400 mesh v  $OH^-$  formě ve vhodném rozpouštědle, jako methylcyanidu. Je také možno kruh uzavřít působením uhličitanu draselného ve vhodném rozpouštědle, jako methylcyanidu.

#### Stupeň (f)

Ochranné skupiny je možno odstranit běžným způsobem, skupina BOC se např. odstraní působením HCl, např. v dioxanu.

#### Stupeň (g)

Reakci je možno uskutečnit působením alkylesteru kyseliny trifluoroctové, např. jejího methylesteru nebo působením anhydridu kyseliny trifluoroctové v přítomnosti vhodné baze, jako N-methylmorfolinu.

#### Stupeň (h)

Přeměna se provádí působením redukčního činidla, např. hydroborátu lithného na sloučeninu obecného vzorce XV s následným působením koncentrovanou kyselinou sírovou v přítomnosti alkylalkoholu, jako ethanolu jako rozpouštědla.

#### Stupeň (i)

Reakce sloučeniny vzorce XVI a XVII probíhá v Lewisově kyselině, např. v dietheratu fluoridu boritého v inertním rozpouštědle, jako dichlormethanu nebo methylkyanidu. Alkylová skupina v O-alkylové skupině a ve skupině OSi(alkyl)<sub>3</sub> obvykle obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku. Ve sloučenině XVII jsou vhodnými alkylovými skupinami v silylalkylové skupině methyl, isopropyl a terc. butyl. Výhodnými O-alkylovými skupinami jsou zejména OEt a výhodnou OSi(alkyl)<sub>3</sub>-skupinou je skupina OSi(i-Pr)<sub>3</sub> nebo OSi(Me)<sub>2</sub>(t-Bu). Je také možno použití varianty sloučeniny obecného vzorce XVII, v nichž je O-alkylová skupina nahrazena skupinou OSi(alkyl)<sub>3</sub>.

Sloučeniny obecného vzorce XVII je možno připravit tak, že se na odpovídající ester, vytvořený na karboxylové skupině, tzn. ethylester nebo jakýkoliv alkylester působí silnou bazí, jako LHMDs a pak trialkylsilylchloridem, jako trimethylsilylchloridem nebo trialkylsilyltriflatem. Reakce typicky probíhá při nízkých teplotách pod



0 °C a v inertním rozpouštědle, jako THF v přítomnosti DMPU.

#### Stupeň (j)

Jde o běžné odstranění ochranné skupiny působením baze, jako uhličitanu draselného.

#### Stupeň (k)

Uzavření kruhu je možno uskutečnit působením Grignardova činidla k zavedení alkylové skupiny, např. působením terc. butylmagnesiumchloridu v inertním rozpouštědle, jako THF v přítomnosti tetramethyldiaminu při teplotě -20 až 25 °C.

#### Stupeň (l)

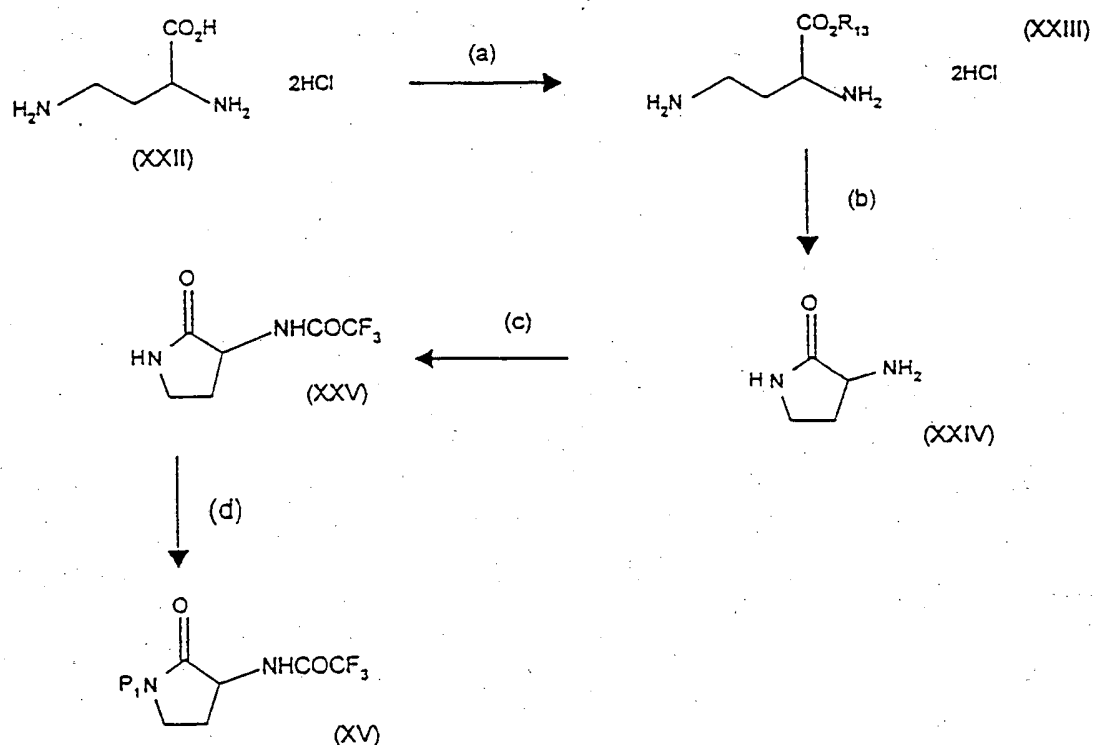
Jde o sulfonylační reakci laktamu. Tato reakce dobře probíhá působením  $R^1SO_2-Y$ , kde Y znamená reaktivní skupinu, s výhodou atom chloru, v přítomnosti LHMDs, NaH nebo KH v rozpouštědle jako THF při teplotě -78 až 0 °C.

#### Stupeň (m)

Jde o odstranění ochranné skupiny z atomu dusíku běžným způsobem. V případě, že  $P_1$  znamená CBZ, je možno ochrannou skupinu odstranit hydrogenací při použití katalyzátoru na bazi hydroxidu paladnatého v rozpouštědle, jako ethylacetátu nebo THF.

Sloučeniny obecného vzorce XV je také možno připravit způsobem, popsáním ve schématu 2.

Schéma 2.



## Stupeň (a)

Reakce probíhá za běžných podmínek pro tvorbu alkylesterů, např. působením alkoholu, jako methanolu v přítomnosti  $\text{SOCl}_2$ .  $\text{R}_{13}$  s výhodou znamená alkyl o 1. až 6 atomech uhlíku, zvláště methyl.

## Stupeň (b)

Kyklizaci lze uskutečnit mícháním ve vodě s pryskyřicí Dowex 2 x 8 (s výhodou 400 mesh).

## Stupeň (c)

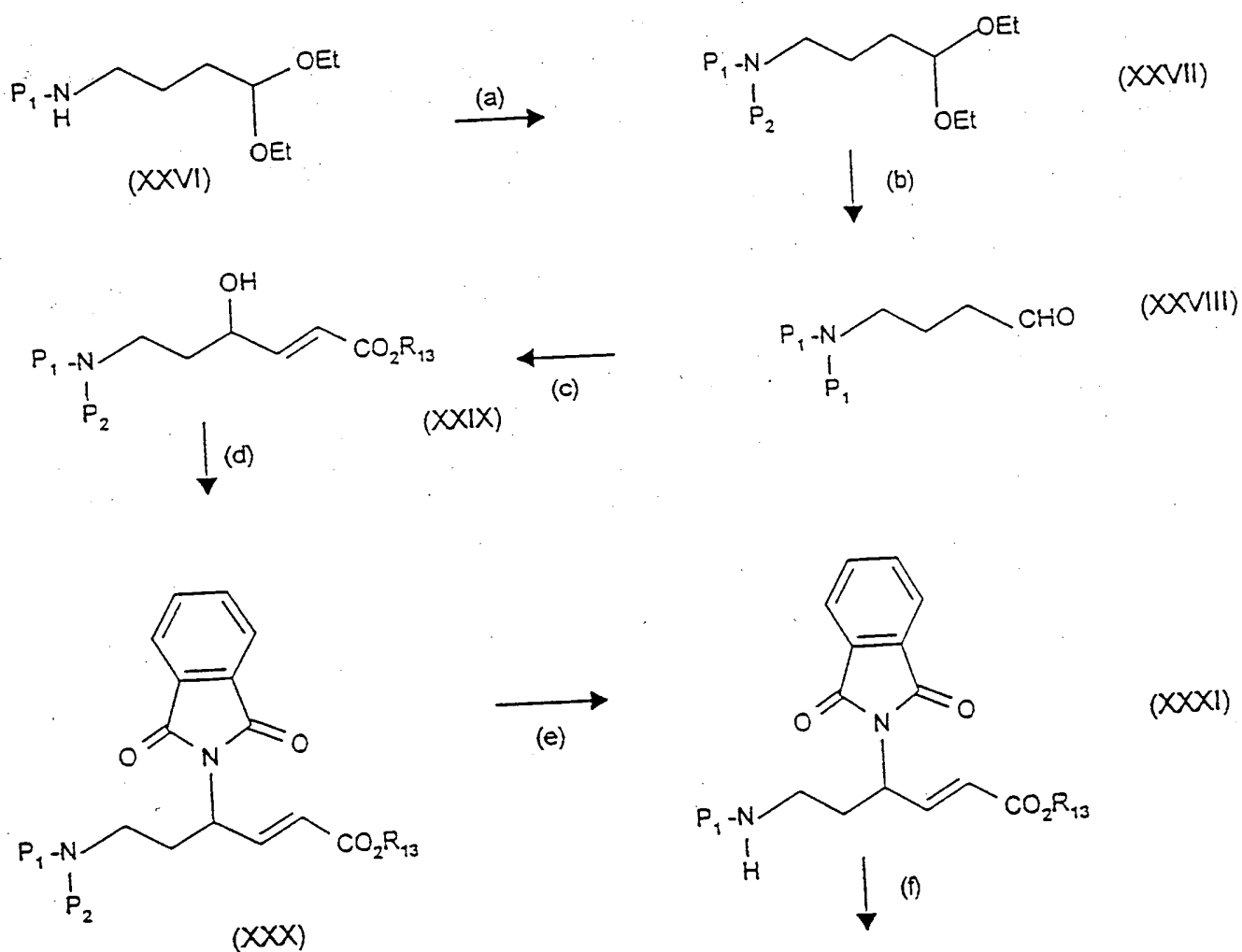
Amin, chráněný TFA se vytvoří působením methyltrifluoracetátu na sloučeninu vzorce XXIV v polárním protickém rozpouštědle, jako  $\text{MeOH}$ .

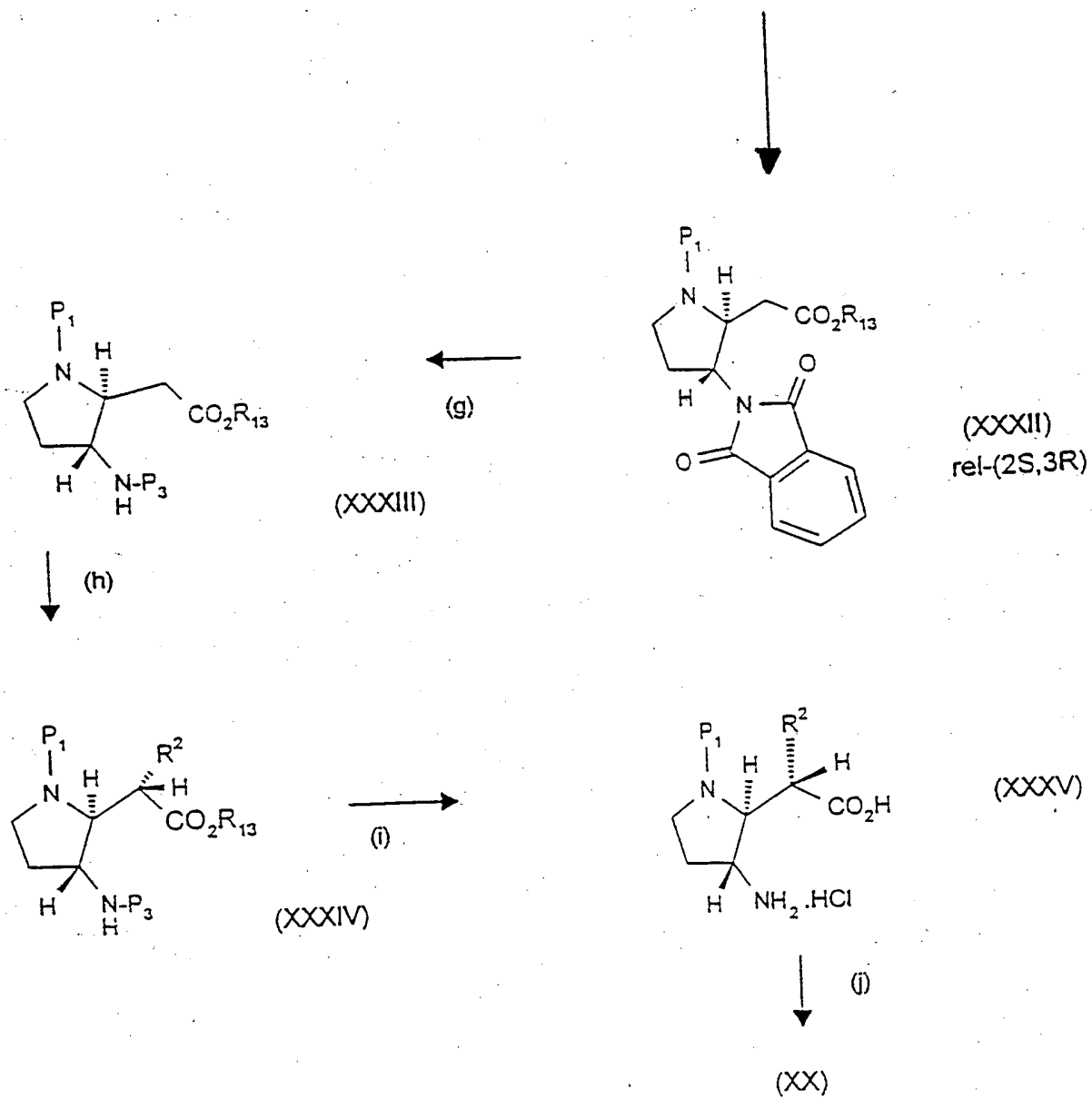
## Stupeň (d)

Vhodná ochranná skupina  $P_1$  zahrnuje CBZ. V tomto případě je možno postupovat tak, že se na sloučeninu vzorce XXV působí silnou bází, jako LHMDs nebo  $n\text{BuLi}$  v inertním rozpouštědle jako THF s následným působením  $\text{CBZ-Cl}$ .

Další možný způsob výroby sloučeniny obecného vzorce XX, jejichž výroba již byla popsána svrchu ve schématu 1 je uveden v následujícím reakčním schématu 3.

Schéma 3.





#### Stupeň (a)

Sloučeniny obecného vzorce XXVI jsou známé látky nebo je možno je připravit analogickým způsobem jako známé látky.  $P_1$  znamená N-ochrannou skupinu, s výhodou CBZ. Stupeň (a) je další možností zavedení ochranné skupiny na atom dusíku.  $P_2$  ve vzorci XXVII je odlišná N-ochranná skupina, s výhodou BOC. V případě, že  $P_2$  znamená BOC, provádí se reakce při použití  $(\text{BOC})_2\text{O}$ .

Reakce dobře probíhá v přítomnosti baze, jako tiethylaminu nebo 4-dimethylaminopyridinu v rozpouštědle, jako ethylacetátu při teplotě 0 až 25 °C.

#### Stupeň (b)

Přeměna se s výhodou provádí působením pyridinium-p-toulensulfonátu v rozpouštědle, jako směsi acetonu a vody při teplotě 25 až 75 °C.

#### Stupeň (c)

Jde o kondenzační přeskupení, které se účelně provádí při použití esteru kyseliny 2-fenylsulfinyl octové,  $\text{PhSOCH}_2\text{CO}_2\text{R}_{13}$  a piperidinu v rozpouštědle, jako acetonitrilu, s výhodou při teplotě místnosti.  $\text{R}_{13}$  je s výhodou alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, zvláště methyl.

#### Stupeň (d)

Jde o substituční reakci podle Mitsunoby při použití ftalimidu  $\text{PPh}_3$  a dialkylazodiakarboxylátu jako DEAD v přítomnosti rozpouštědla jako THF při teplotě 0 až 40 °C.

#### Stupeň (e)

V tomto stupni se odstraní ochranná skupina, s výhodou při použití silné kyseliny, jako TFA v rozpouštědle, jako DCM při teplotě 0 až 40 °C.  $\text{R}_{13}$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, zvláště ethyl.

#### Stupeň (f)

Cyklizační reakce snadno probíhá jako intramolekulární Michaelova reakce. Vhodným reakčním činidlem je NaH v rozpouštědle, jako THF při teplotě 0 až 25 °C.

#### Stupeň (g)

V tomto stupni dochází ke dvěma reakcím, a to k odstranění ochranné skupiny z atomu dusíku a k opětovnému zavedení ochranné skupiny. Ftalimidoskupina se odstraní působením hydrazinhydrátu v rozpouštědle jako ethanolu při teplotě 0 °C až teplotě varu pod zpětným chladičem. Ochranná skupina P<sub>3</sub> se naváže běžným způsobem. V případě, že P<sub>3</sub> znamená BOC, užije se s výhodou k provedení reakce sloučenina BOC<sub>2</sub>O.

#### Stupeň (h)

Postranní řetězec ve významu R<sup>2</sup> je možno navázat alkylací, jako reakční činidlo se užije sloučenina R<sup>2</sup>-Y, kde Y je reaktivní skupina, jako atom bromu nebo jodu. Reakce se provádí při použití base, s výhodou silné base, jako LHMDs. V případě použití této látky se jako pomocné rozpouštědlo užije DMPU v THF. Vhodná reakční teplota je v rozmezí -78 až 50 °C. Za těchto podmínek je obvykle možno reakci stereochemicky dobře řídit.

#### Stupeň (i)

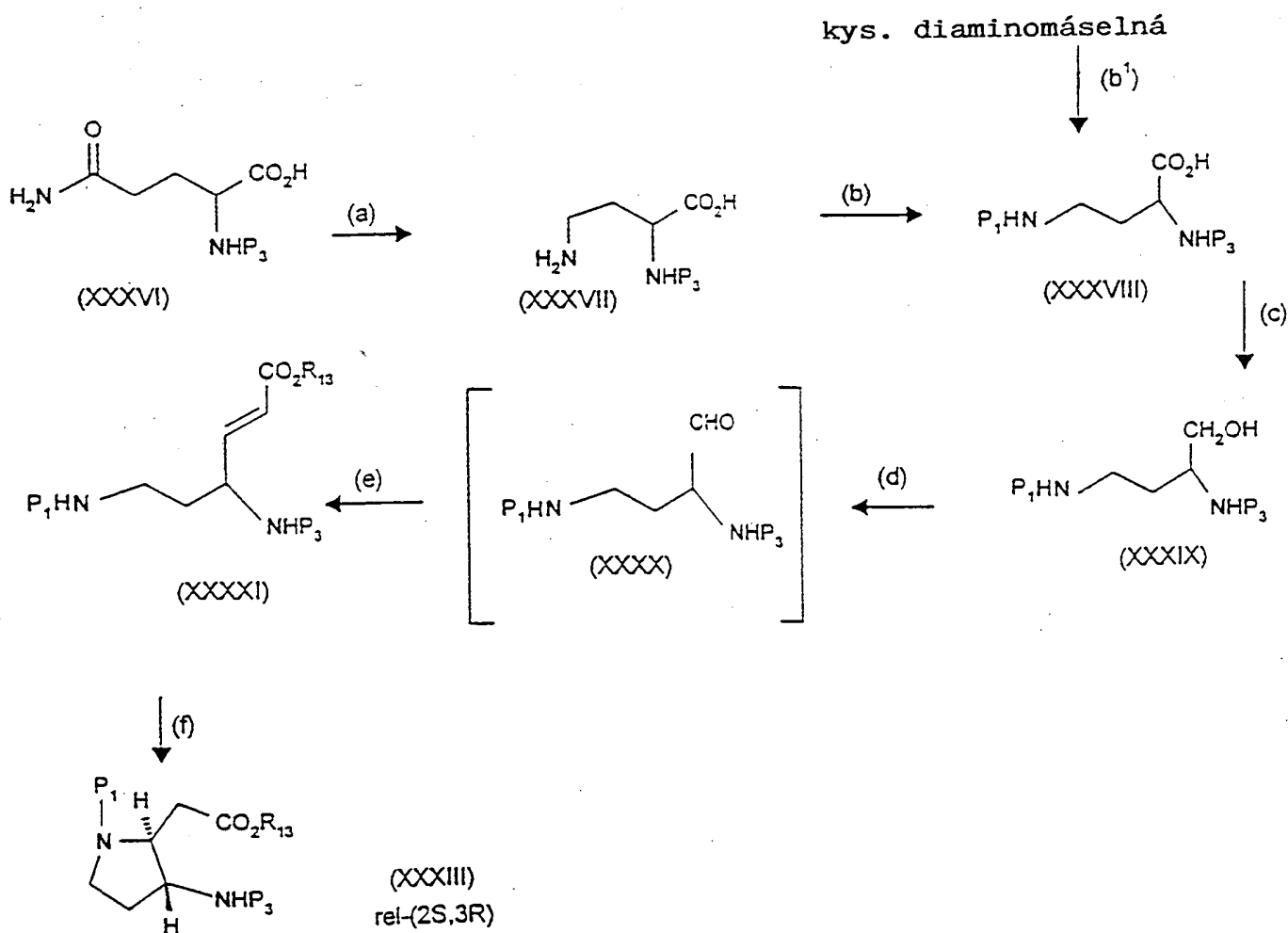
Jde o hydrolýzu esteru, následovanou odstraněním ochranné skupiny z dusíkového atomu. Hydrolýza se provádí běžným způsobem, např. použitím KOH ve vodném ethanolu při teplotě 25 až 80 °C. Ochranná skupina se odstraní rovněž běžným způsobem, např. působením HCl v dioxanu při teplotě 0 až 50 °C nebo v případě, že je ochrannou skupinou trifluoracetát, působením base.

## Stupeň (j)

Tato cyklokondenzační reakce se obvykle provádí v přítomnosti 2-chlor-1-methylpyridinium jodidu a vhodné báze, jako N,N-diisopropylethylaminu v rozpouštědle, jako dichlormethanu při teplotě 0 °C až teplotě varu pod zpětným chladičem. Bylo také prokázáno, že je možno použít sloučeninu obecného vzorce XXXV ve formě esteru karboxylové kyseliny. V tomto případě není zapotřebí provádět hydrolyzu esteru ve stupni (i). Výhodné podmínky pro cyklokondenzační reakci zahrnují použití Grignardova reakčního činidla pro alkylaci, jako terc. BuMgCl v THF při teplotě v rozmezí -20 až 25 °C.

Další možný způsob výroby sloučenin obecného vzorce XXXIII je znázorněn v následujícím schématu 4.

Schéma 4.



#### Stupeň (a)

Sloučeniny obecného vzorce XXXVI jsou známé látky nebo je možno je připravit stejným způsobem jako známé sloučeniny. P<sub>3</sub> je svrchu uvedená ochranná skupina, jako BOC. Reakce dobře probíhá při použití fenylyodosylbis(trifluoracetátu), PIFA a baze, jako pyridinu ve vodném rozpouštědle, jako ve směsi vody a THF, dioxanu nebo acetonitrilu. Postup byl popsán v publikaci Stansfield C. F. *Organic Preparations and Procedures Int.*, 1990, 22(5), 593-603.

#### Stupeň (b)

P<sub>1</sub> je ochranná skupina jak CBZ. Zavedení ochranné skupiny se provádí běžným způsobem. Reakce se uskuteční v rozpouštědle, mísitelném s vodou, jako THF, DMF nebo dioxanu při použití N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinamidu, benzyloxykarbonylchloridu nebo jakéhokoliv jiného zdroje benzyloxykarbonylové skupiny, pH se upravuje na alkalickou stranu přidáváním uhličitanu sodného.

Je také možno postupovat tak, že se sloučenina vzorce XXXVIII v alternativním stupni (b<sup>1</sup>) připraví běžným způsobem z kyseliny diaminomásečné.

#### Stupeň (c)

Reakce dobře probíhá ve dvou stupních. V prvním stupni reaguje sloučenina vzorce XXXVIII při nízké teplotě s N-methylmorfolinem a pak s alkylchlormravenčanem, např. ethylchlormravenčanem v organickém rozpouštědle, jako DCM, dioxanu nebo THF. Ve druhém stupni se produkt redukuje, obvykle působením hydroborátu sodného při snížené teplotě, např. -20 až 10 °C v rozpouštědle, jako THF.

#### Stupeň (d)

Oxidační reakci je možno uskutečnit jakýmkoliv způsobem, např. při použití oxalychloridu v DMSO a methylenchloridu pod dusíkem při



nižší teplotě, jako -30 až -70 °C s následným působením triethylaminu. Meziprodukt vzorce XXXX se neizoluje.

#### Stupeň (e)

Reakce se provádí při použití Wittigova reakčního činidla, jako trifenyfosforanu  $R_{13}O_2CCH=PPh_3$  nebo pomocí Wadsworth-Emmonsovy reakce.

#### Stupeň (f)

Tuto Michaelovu adiční reakci je možno uskutečnit při použití LHMDS nebo jiné silné baze v organickém rozpouštědle, jako THF, etheru nebo toluenu a s výhodou v přítomnosti komplexotvorné látky jako TMEDA.

Meziprodukty vzorce III je možno připravit reakcí sloučeniny XXII ze schematu 1, zbavené ochranných skupin, s  $R^4R^3N(CH_2)_nHetCOOH$  nebo  $R^4R^3N(CH_2)_nHetXY$  svrchu popsáným způsobem.

Počáteční N-deprotekcí je možno provést podle schématu 1, stupeň (m).

Meziprodukty vzorce IV lze získat ze sloučeniny vzorce XIX popř. chráněné, analogickým způsobem, jaký byl popsán pro výrobu sloučeniny vzorce III ze sloučeniny vzorce XX ve schématu 1.

Sloučeniny vzorce V, v nichž  $X_a$  znamená S lze získat reakcí sloučeniny vzorce III se sloučeninou  $R^1SSR^1$  za běžných podmínek nukleofilní výměny. Sloučeniny vzorce V, v nichž  $X_a$  znamená SO se připraví oxidací látky, v níž  $X_a$  znamená S.

Sloučeniny vzorce VI, VII a VIII se připravují ze sloučeniny vzorce II běžnými postupy. Mesylátové a tosylátové deriváty se získají z odpovídajícího alkoholu působením  $MeSO_2Cl$  nebo p-methylbenzensulfonylchloridu.

Sloučeniny obecného vzorce  $R^4R^3N(CH_2)_nHetCOOH$  a jejich deriváty, odvozené od kyselé funkce a sloučeniny obecného vzorce

$R^4R^3N(CH_2)_nXY$  jsou známé látky nebo je možno je připravit známými postupy.

Je zřejmé, že schemata 1, 2, 3 a 4 by bylo možno ještě modifikovat k získání homochirálních produktů použitím homochirálních výchozích látek, např. S-methioninu ve schématu 1 nebo kyseliny S-diaminomásečné ve schématu 4 nebo tak, že se uskuteční přídatný chirální dělicí stupeň.

V případě, že jsou sloučeniny vzorce 14 připraveny v racemické formě způsobem podle schématu 1 z racemického methioninu, bylo zjištěno, že isomery sloučeniny vzorce XIV je možno od sebe oddělit dynamickým postupem. Je možno postupovat tak, že se na racemickou sloučeninu vzorce XIV působí homochirální kyselinou di-p-toluoylvinnou v přítomnosti 3,5-dichlor-2-hydroxybenzaldehydu jako katalyzátoru v inertním rozpouštědle jako THF. Získá se homochirální sůl sloučeniny vzorce XIV. Sloučeninu vzorce XV je pak možno získat následným působením methylesteru kyseliny trifluoroctové v přítomnosti N-methylmorfolinu.

Oba enantiomery sloučeniny vzorce XIV je také možno připravit při použití S-methioninu nebo R-methioninu obdobným způsobem.

Je zřejmé, že svrchu uvedené postupy pro výrobu sloučenin obecného vzorce I je možno ještě modifikovat tak, že se užije větší počet ochranných skupin nebo se tyto skupiny vynechají nebo se užijí jiné skupiny k dosažení optimálních podmínek, tak jak je uvedeno v publikaci T W Greene „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydání (1991) J. Wiley and Sons.

Součástí podstaty vynálezu tvoří rovněž nové chirální meziproducty, použitelné pro svrchu popsané chirální postupy a pro dělení směsí, obsahujících oba izomery.

Součástí podstaty vynálezu tvoří rovněž způsob výroby uvedených meziproductů.

Výhoda sloučenin podle vynálezu spočívá v tom, že uvedené látky mají vyšší účinnost, vyšší selektivitu, vyvolávají menší množství nežádoucích vedlejších účinků, mají delší dobu působení a jsou při výhodné způsobu podání snáze biologicky dostupné, takže tyto látky mají ve srovnání se známými látkami výhodnější farmakodynamické nebo farmakokinetické vlastnosti než známé sloučeniny.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu. V těchto příkladech bude použito následujících zkratk:

#### Seznam zkratk

BOC	terc. butyloxykarbonyl
CBZ	benzyloxykarbonyl
(BOC) <sub>2</sub> O	di-terc.-butyldikarbonát
THF	tetrahydrofuran
LHMDS	lithium-bis-(trimethylsilyl)amid
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
EDC	1-(3-N,N-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid
DEAD	diethylazodikarboxylát
DCM	dichlormethan

TMEDA tetrametyletylendiamin

DMSO dimetylsulfoxid

HOBT 1-hydroxybenztriazol

NaBH (OAc)<sub>3</sub> triacetoxyhydroborát sodný

V příkladech a přípravě meziproduktů se při chromatografii na tenké vrstvě používají desky oxidu křemičitého.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Meziprodukt 1

metylester dihydrochloridu kyseliny 2,4-diamino-máselné

Do 350 g dihydrochloridu kyseliny D,L-diamino-máselné v 1,6 l metanolu se během 0,5 hodiny při teplotě 0°C přidá 200 ml thionyl-chloridu. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá pod refluxem, a pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se rozetře s 650 ml toluenu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 385 g bílé pevné látky.

Hmotové spektrum volných bází MH<sup>+</sup> (nalezeno) 133,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 133.

##### Meziprodukt 2

3-amino-pyrolidin-2-on

Jednu hodinu se míchá směs 1 g meziproduktu 1, 70 ml

vody a 16,4 ml aniontoměničové pryskyřice Dowex 2x8, 400 mesh. Pryskyřice se filtruje a filtrát zahustí ve vakuu za vzniku 0,40 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC (etylacetát : metanol 6:1) Rf 0,07.

#### Meziprodukt 3

2,2,2-trifluor-N-(2-oxo-pyrolidin-3-yl)-acetamid

Během 2 hodin se uvede do suspenze 181 g meziproduktu 2, 218 ml metyl-trifluoracetátu a 2,6 l metanolu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 355 g béžové pevné látky jako výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum  $\text{MNH}_4^+$  (nalezeno) 214,  
 $\text{MNH}_4^+$  (vypočteno) 214.

#### Meziprodukt 4

benzylester 2-oxo-3-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-  
pyrolidin-1-karboxylové kyseliny

Do reakční směsi 3,5 g meziproduktu 3 a 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě  $-70^\circ\text{C}$  přidá 20 ml LHMDS. Po 0,25 hodině se přidá 2,8 ml benzyl-chlormravenčanu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu místnosti, a následně se přidá 25 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se třikrát extrahuje 25 ml

etylacetátu, sloučené extrakty se promyjí 2% roztokem amoniaku, 2M roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným roztokem chloridu sodného, a pak se suší nad síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla se bílá pevná látka krystalizuje ze směsi etylacetátu a hexanu v poměru 5:1 za poskytnutí 4,2 g v názvu uvedené sloučeniny jako bílých krystalů.  
TLC (etylacetát : metanol 9:1) R<sub>f</sub> 0,7.

Meziprodukt 5

benzylester 2-etoxy-3-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-  
-pyrolidin-1-karboxylové kyseliny

Do roztoku 34 g meziproduktu 4 v 1070 ml etanolu se při teplotě -5°C přidá 9,86 g hydroborátu sodného. Po kapkách se přidá 20 ml 4M roztoku chlorovodíku v 1,4-dioxanu. Opakovaně se přidává dvakrát 5 ml a jedenkrát 10 ml 4M roztoku chlorovodíku v 1,4-dioxanu a 2 g hydroborátu sodného. Po 3 hodinách se přidá 11 ml koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu místnosti. Po přidání 300 ml nasyceného vodného roztoku bikarbonátu sodného se etanol a dioxan odstraní ve vakuu. Zbytek se zředí 500 ml vody a třikrát se extrahuje 500 ml etylacetátu. Sloučené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se čistí

rychlou chromatografií na koloně silikagelu 9385 při eluci eterem za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 21 g pevné látky.

Hmotové spektrum  $\text{MNH}_4^+$  (nalezeno) 378,

$\text{MNH}_4^+$  (vypočteno) 378.

Meziprodukt 6

benzylester kyseliny trans-2-(1-etoxykarbonyl-  
-2-metyl-propyl)-3-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-  
-pyrolidin-1-karboxylové

Na teplotu 5 °C se zchladí 10 g meziproduktu 5, 11 ml etyl-trimetylsilyl-izopropylketen-acetalu a 250 ml dichlormetanu, a následně se během 0,25 hodiny přidá 17 ml bór-trifluorid-dieterátu. Po 1 hodině se přidá dalších 3,4 ml bór-trifluorid-dieterátu a 11 ml keten-acetalu. Po další 1 hodině se přidá 200 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové se organický podíl oddělí a promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 16,7 g výsledné sloučeniny jako oleje.

TLC (eter:cyklohexan 2:1) Rf 0,18 a 0,27.

## Meziprodukt 7

benzylester kyseliny trans-3-amino-2-(1-etoxy-karbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-1-karboxylové

Reakční směs 31 g meziproduktu 6, 71 g uhličitanu draselného, 930 ml vody a 930 ml etanolu se 3 hodiny zahřívá na teplotu 60°C. Etanol se odstraní ve vakuu a vodný zbytek se třikrát extrahuje 300 ml etylacetátu. Sloučené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu za poskytnutí 17,5 g v názvu uvedené sloučeniny jako hnědého oleje.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 349,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 349.

## Meziprodukt 8

benzylester kyseliny rel-(3R,3aR,6aS)-6-izopropyl-5-oxo-hexahydro-pyrol-[3,2-b]pyrol-1-karboxylové

Do roztoku 17,5 g meziproduktu 7 v 1,800 ml tetrahydrofuranu zchlazeného na teplotu -5°C se během 0,5 hodiny přidá 1M roztok t-butyl-magnesium-chloridu ve 204 ml tetrahydrofuranu. Po 2 hodinách se přidá 250 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové a 300 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a reakční směs se extrahuje 250 ml etylacetátu. Po zahuštění extraktů na polovinu objemu ve vakuu se extrakty promyjí nasyceným roztokem



chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozetře s 60 ml dietyleteru za vzniku bílé pevné látky. Tento produkt se nechá krystalizovat z etylacetátu za poskytnutí 3,4 g v názvu uvedené sloučeniny. Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) 303,  $MH^+$  (vypočteno) 303.

Meziprodukt 9

benzylester kyseliny rel-(3R,3aR,6aS)-6-izopropyl-4-metansulfonyl-5-oxo-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-1-karboxylové

Do míchaného roztoku 15,01 g meziproduktu 8 v 950 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v atmosféře dusíku při teplotě  $-74^{\circ}C$  po kapkách přidá 69,5 ml 1,0 M LHMDS v tetrahydrofuranu. Po 10 minutách míchání při teplotě  $-74^{\circ}C$  se reakční směs nechá během 45 minut zahřát na teplotu  $0^{\circ}C$ , a pak se 20 minut nechá při této teplotě. Reakční směs se pak zchladí na teplotu  $-76^{\circ}C$ , po kapkách se přidává 9,61 ml metansulfonyl-chloridu, a pak se 1,5 hodiny míchá při této teplotě. Reakční směs se pak zahřeje na teplotu  $-50^{\circ}C$ , reakce se ukončí přidáním 480 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, a nechá se zahřát na teplotu místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi 300 ml vody a 750 ml etylacetátu. Vodný podíl se dále extrahuje 750 ml etylacetátu, a sloučené

organické extrakty se promyjí 450 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku béžové pevné látky. Produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:3, 1:2, 1:1 a pak 3:1 za vzniku výsledné sloučeniny jako 13,65 g bílé krystalické pevné látky.

TLC (dichlormetan) Rf 0,22.

Hmotové spektrum MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (nalezeno) 398,

MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (vypočteno) = 398.

Meziprodukt 10

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrololo[3,2-b]pyrol-2-on

Suspenze 13,63 g meziproduktu 9 v 900 ml etylacetátu se přidá do 3,16 g 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí a vytvořená černá suspenze se při pokojové teplotě 90 minut energicky míchá v atmosféře vodíku. Reakční směs se pak filtruje přes Harborlite J2 a zahustí se ve vakuu za poskytnutí 8,63 g v názvu uvedené sloučeniny jako jemného bílého prášku.

TLC (metanol:dichlormetan 1:9) Rf 0,50.

Hmotové spektrum: MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 247,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 247.

## Meziprodukt 11

rel-5-(6R-izopropyl-4-metansulfonyl-5-oxo-hexahydro-  
-(3aS,6aR)-pyrolo[3,2b]pyrol-1-karbonyl)-furan-2-  
-karbaldehyd

Do míchaného roztoku 100 mg meziproduktu 10 v 5 ml  
acetonitrilu se přidá 74 mg 5-formyl-2-furoové kyseliny  
a 156 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-  
-hydrochloridu. Reakční směs se míchá 3 dny. Ve vakuu  
se odstraní acetonitril ve vakuu a zbytek se rozdělí  
mezi dichlormetan a nasycený roztok bikarbonátu  
sodného. Organický podíl se promyje nasyceným roztokem  
chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a  
zahustí se ve vakuu. Zbytek se čistí rychlou chromato-  
grafií na koloně oxidu křemičitého 9385 při eluci směsí  
dichlormetanu a acetonitrilu v poměru 9:1 za poskytnutí  
80 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky.  
Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 369,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) 369.

## Meziprodukt 12

rel-(3R,3aR,6aS)-3-(6-izopropyl-4-metansulfonyl-  
-5-oxo-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-1-karbonyl)-  
-furan-2-karbaldehyd

Do míchaného roztoku 540 mg meziproduktu 10 ve 40 ml  
acetonitrilu se přidá 400 mg 2-formyl-3-furoové kyseliny

a 841 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu. Reakční směs se míchá 16 hodin. Acetonitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi dichlormetan a nasycený roztok bikarbonátu sodného. Vodný podíl se extrahuje dichlormetanem, sloučené organické podíly se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně oxid křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí dichlormetanu a acetonitrilu v poměru 9:1 za poskytnutí 626 mg v názvu uvedené sloučeniny jako béžové pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 369,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 369.

Meziprodukt 13

rel-(3R,3aR,6aS)-5-(6-izopropyl-4-metansulfonyl-5-oxo-hexahydropyrol[3,2-b]pyrol-1-karbonyl)-thiofen-2-karbaldehyd

Do míchaného roztoku 250 mg meziproduktu 10 v 10 ml acetonitrilu se přidá 206 mg 5-formylthiofen-2-karboxylové kyseliny a 389 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu. Reakční směs se 3 hodiny míchá. Acetonitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi dichlormetan a nasycený roztok bikarbonátu sodného. Vodný podíl se extrahuje dichlormetanem.

Sloučené organické podíly se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku pěny. Produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxid křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí dichlormetanu a acetonitrilu v poměru 9:1 za poskytnutí 280 mg v názvu uvedené sloučeniny jako béžové pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 385,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 385.

Meziprodukt 14

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(1H-pyrol-2-karbonyl)-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-  
-2-on

Pět minut se míchá roztok 60 mg pyrol-2-karboxylové kyseliny, 81 mg 1-hydroxybenzotriazolu, 115 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu a 101 mg triethylaminu v 3 ml dimethylformamidu, a pak se přidá 100 mg meziproduktu 10. Reakční směs se 6 hodin míchá, a pak se rozdělí mezi 25 ml 8% roztoku bikarbonátu sodného a 50 ml etylacetátu. Organický podíl se oddělí, promyje se dvakrát 50 ml vody a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky. Suspenze 25 ml pevné látky v dietyleter se 10 minut míchá, a pak se filtruje za odsávání. Zbytek se suší za poskytnutí 123 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílého prášku o

teplotě tání 200-203°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 340,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 340.

Meziprodukt 15

rel-(3S,3a5,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(1-metyl-1H-pyrol-2-karboxyl)-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on

Patnáct minut se míchá roztok 150 mg 1-metylpyrol-2-  
-karboxylové kyseliny, 180 mg 1-hydroxybenzotriazolu,  
250 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-  
-hydrochloridu a 240 mg triethylaminu v 5 ml dimethyl-  
formamidu, a pak se přidá 246 mg meziproduktu 10.

Reakční směs se 18 hodin míchá, a pak se rozdělí mezi  
135 ml 2% roztoku bikarbonátu sodného a 150 ml  
etylacetátu. Organický podíl se oddělí, promyje se  
dvakrát 120 ml vody, suší se nad síranem sodným a  
rozpuštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku polotuhé  
látky. Suspenze polotuhé látky ve 20 ml dietyleteru se  
10 minut míchá, eter se dekantuje a vymění se dalšími  
10 ml eteru. Vytvořená suspenze se 10 minut míchá, eter  
se znovu dekantuje a zbytek se suší za poskytnutí 227  
mg v názvu uvedené sloučeniny jako světle hnědé pevné  
látky o teplotě tání 176-178°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 354,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 354.

19.05.00

46

Meziprodukt 16

2-(2,2-dimetyl-propionyloxymetyl)-thiazol-4-karboxylová  
kyselina

Směs 1,85 g  $\alpha$ -bromopyrohroznové kyseliny, 1,75 g  
1-(terc.butylkarbonyloxy)thioacetamidu a 10 g aktivních  
molekulárních sít o velikosti ok 4 A ve 100 ml etanolu  
se 24 hodin míchá. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a  
nahradí se 100 ml dichlormetanu. Vytvořená suspenze se  
5 minut míchá, a pak se filtruje přes Harborlite J2.  
Filtrát se odpaří za vzniku pevného produktu, který se  
rozpustí v etylacetátu, suší se nad síranem sodným a  
rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 1,83 g  
výsledné sloučeniny jako světle žluté pevné látky o  
teplotě tání 155-158°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 244,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) 244.

Meziprodukt 17

2-hydroxymetyl-thiazol-4-karboxylová kyselina

Za stálého míchání se pod refluxem 4,5 hodiny zahřívá  
směs 1,78 g meziproduktu 16 a 1,80 g uhličitanu  
draselného v 90 ml metanolu a 30 ml vody, zchladí se,  
zahustí se na objem 30ml a okyselí se přidáním 2M  
roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se pětkrát  
extrahuje 60 ml dichlormetanu, a pak se zahustí ve

vakuu za vzniku pevné látky, která se dvakrát extrahuje 150 ml horké směsi technického metylovaného etanolu a etylacetátu v poměru 2:1. Vytvořené extrakty se sloučí s dichlormetanovými extrakty a rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Vytvořená pryž se nechá krystalizovat z dietyleteru za poskytnutí 834 mg v názvu uvedené sloučeniny jako hnědého prášku o teplotě tání 121-127°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 160,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) 160.

#### Meziprodukt 18

rel-(3S,3a5,6aR)-4-(2-hydroxymetyl-thiazol-4-  
-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on

Sedmnáct hodin se míchá roztok 787 mg meziproduktu 17 ,  
1,00 g meziproduktu 10, 655 mg triethylaminu, 718 mg  
1-hydroxybenzotriazolu a 997 mg 1-(3-dimethylamino-  
-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu v 5 ml dime-  
tylformamidu, a pak se rozdělí mezi 250 ml 8% roztoku  
bikarbonátu sodného a 250 ml etylacetátu. Vodný podíl  
se oddělí a extrahuje 250 ml etylacetátu. Sloučené  
organické podíly se dvakrát promyjí 200 ml 0,5 M  
roztoku chlorovodíkové kyseliny a dvakrát 200 ml vody,  
suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní  
ve vakuu za vzniku pěny, která se za stálého míchání



během 5 minut uvede do suspenze ve 100 ml dietyleteru. Vytvořená pevná suspenze se filtruje za odsávání. Zbytek se suší za vzniku 1,23 g výsledné sloučeniny hnědého prášku o teplotě tání 197-201°C. Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 388, MH<sup>+</sup> (vypočteno) 388.

#### Meziprodukt 19

#### 2-dimetylaminometyl-thiazol-4-karboxylová kyselina

Za stálého míchání se pod refluxem 1,5 hodiny zahřívá směs 370 mg  $\alpha$ -bromopyrohroznové kyseliny, 300 mg 1-(dimetylamino)thioacetamid-hydrochloridu a 200 mg bikarbonátu sodného ve 25 ml etanolu. Po přidání 213 mg uhličitanu draselného se směs pod refluxem další 0,75 hodiny zahřívá. Reakční směs se zchladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se 0,5 hodiny míchá s 30 ml etylacetátu. Rozpouštědlo se dekantuje. Vytvořená pevná látka se rozdělí mezi 16 ml 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové a 20 ml etylacetátu. Vodný podíl se oddělí a zahustí se ve vakuu za vzniku pryže. Na pryž se působí 20 ml metanolu a reakční směs se filtruje. Filtrát se zahustí ve vakuu a zbytek suší za vzniku 430 mg výsledné sloučeniny jako tmavě hnědého prášku. Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 187, MH<sup>+</sup> (vypočteno) 187.

## Meziprodukt 20

## 5-formyl-izoxazol-3-karboxylová kyselina

Za stálého míchání se pod refluxem 5 hodin zahřívá roztok 25 mg etyl-5-formyl-izoxazol-3-karboxylátu ve 3 ml 1,4-dioxanu a 1 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zchladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozetře v dietyleru. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek suší za vzniku 18 mg výsledné sloučeniny jako oranžovo-hnědé pevné látky.

TLC (dichlormetan:metanol 9:1)  $R_f = 0,32$ .

## Meziprodukt 21

rel-(3R,3aR,6aS)-3-(6-izopropyl-4-metansulfonyl-  
-5-oxo-hexahydropyrol[3,2-b]pyrol-1-karbonyl)-  
-izoxazol-5-karbaldehyd

Do míchaného roztoku 670 mg meziproduktu 10 v 50 ml acetonitrilu se přidá 500 mg meziproduktu 20 a 1,04 g 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu. Reakční směs se 4 hodiny míchá. Acetonitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi dichlormetan a nasycený roztok bikarbonátu sodného. Organický podíl se oddělí a nechá se projít přes předem připravenou kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut, při eluci postupně dichlormetanem, chloroformem, dietylerem, etylacetátem, acetonitrilem a metanolem. Podíly

obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří se za poskytnutí 660 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC (dichlormetan:acetonitril 9:1)  $R_f = 0,33$ .

Meziprodukt 22

etyléster kyseliny 1-metyl-5-styryl-1H-pyrazol-3-karboxylové

Pod refluxem se 2 hodiny zahřívá roztok 40 g (E)-etyl-2,4-dioxo-6-fenylhex-5-enoátu a 9 g metylhydrazinu ve 250 ml etanolu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí dietyleru a cyklohexanu v poměru 1:1. Sloučí se podíly obsahující složku o vyšší polaritě a rozpouštědlo se odpaří za vzniku 25,4 g výsledné sloučeniny jako žlutých krystalů.

TLC (dietyler:cyklohexan 1:1)  $R_f = 0,14$ .

Během této reakce se vyrobí i meziprodukt 23.

Meziprodukt 23

etyléster 2-metyl-5-styryl-2H-pyrazol-3-karboxylové kyseliny

Podíly obsahující jednu ze dvou nových hlavních složek

o nižší polaritě, které se získají při čištění chromatografií meziprojektu 22, se sloučí a rozpouštědlo se odpaří za vzniku 11,4 g výsledné sloučeniny jako žlutého oleje.

TLC (dietyleter:cyklohexan 1:1)  $R_f = 0,62$ .

#### Meziprodukt 24

etylester kyseliny 5-formyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-karboxylové

Roztokem 156 mg meziprojektu 22 v 10 ml etylacetátu se při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  2 hodiny probublává ozón. Roztokem se pak probublává plynný dusík, a pak se přidá 500 mg trifenyfosfinu. Roztok se zahřeje na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Produkt se nechá projít přes předem připravenou kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut, při eluci postupně dichlormetanem, chloroformem a dietyleterem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za poskytnutí 127 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílých krystalů.

TLC (dietyleter:cyklohexan 1:1)  $R_f = 0,58$ .

#### Meziprodukt 25

5-formyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-karboxylová kyselina

Za stálého míchání se pod refluxem 24 hodin zahřívá

roztok 1,02 g meziproduktu 24 v 10 ml 1,4-dioxanu a 10 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zchladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,85 g světle žluté pevné látky.

TLC (dichlormetan:metanol 9:1)  $R_f = 0,19$ .

#### Meziprodukt 26

rel-(3R,3aR,6aS)-5-(6-izopropyl-4-metansulfonyl-5-oxo-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-1-karbonyl)-2-metyl-2H-pyrazol-3-karbaldehyd

Do míchaného roztoku 783 mg meziproduktu 10 v 60 ml acetonitrilu se přidá 645mg meziproduktu 25 a 1,22 g 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu. Reakční směs se přes noc míchá. Acetonitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi dichlormetan a nasycený roztok roztok bikarbonátu sodného. Organický podíl se oddělí a nechá se projít přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut při eluci postupně dichlormetanem, chloroformem, dietyléterem a etylacetátem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za poskytnutí 315 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC (dichlormetan:acetonitril 9:1)  $R_f = 0,24$ .

## Meziprodukt 27

rel-(3R,3aR,6aS)-5-(6-izopropyl-4-metansulfonyl-  
-5-oxo-hexahydropyrol[3,2-b]pyrol-1-karbonyl)-  
-2-metyl-2H-pyrazol-3-karbaldehyd

Roztokem 124 mg meziproduktu 23 v 15 ml etylacetátu se při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  3 hodiny probublává ozón. Roztokem se probublává plynný dusík, a pak se přidá 500 mg trifenylfosfinu. Roztok se zahřeje na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Produkt se nechá projít přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut při eluci postupně dichlormetanem, chloroformem a dietyleterem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za poskytnutí 62 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílých krystalů.

TLC (dietyleter:cyklohexan 1:1 )  $R_f = 0,70$ .

## Meziprodukt 28

5-formyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboxylová kyselina

Za stálého míchání se pod refluxem přes noc zahřívá roztok 1,0 g meziproduktu 27 v 10 ml 1,4-dioxanu a 10 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zchladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,8 g světle žluté pevné látky.

TLC (dichlormetan:metanol 9:1)  $R_f = 0,54$ .

## Meziprodukt 29

rel-(3R,3aR,6aS)-5-(6-izopropyl-4-metansulfonyl-  
-5-oxo-hexahydropyrol[3,2-b]pyrol-1-karbonyl)-  
-1-metyl-1H-pyrazol-3-karbaldehyd

Do míchaného roztoku 812 mg meziproduktu 10 ve 45  
acetnitrilu se přidá 660 mg meziprodukt 28 a 1,26 g  
1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-  
-hydrochloridu. Reakční směs se 22 hodin míchá.  
Acetnitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí  
mezi dichlormetan a nasycený roztok bikarbonátu  
sodného. Organický podíl se oddělí a nechá se projít  
přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut při  
eluci postupně dichlormetanem, chloroformem, dietylete-  
rem a etylacetátem. Podíly obsahující požadovaný  
produkt se sloučí a odpaří za poskytnutí 955 mg v názvu  
uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC (dichlormetan : acetonitril 9:1)  $R_f = 0,22$ .

## Meziprodukt 30

6-brom-metyl-nikotinová kyselina

Za stálého míchání se 24 hodin zahřívá na teplotu 80°C  
směs 3,8 g metyl-2-(brommetyl)pyridin-5-karboxylátu a  
16,5 ml bis(tri-n-butylcín)oxidu v 80 ml toluenu.  
Reakční směs se zchladí a dvakrát extrahuje 50 ml 2M  
roztoku kyseliny chlorovodíkové. Sloučené vodné

extrakty se promyjí 40 ml toluenu a zahustí ve vakuu za vzniku 3,0 g výsledné sloučeniny jako žlutohnědé pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 216,218;

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 216,218.

#### Meziprodukt 31

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(6-chlor-metyl-pyridin-3-karbonyl)-  
-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrol-[3,2-b]-  
pyrol-2-on

Do míchané suspenze 177 mg meziproduktu 30 a 236 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu v 5 ml acetonitrilu se přidá 100 mg meziproduktu 10. Reakční směs se 2 hodiny míchá. Acetonitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 40 ml dichlormetanu a 40 ml 2M roztoku uhličitanu sodného. Organický podíl se oddělí, promyje se 20 ml 2M roztoku uhličitanu sodného a 20 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se za vzniku oleje. Tento produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí dichlormetanu a acetonitrilu v poměru 7:3 za poskytnutí 76 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pěny.

TLC (dichlormetan:acetonitril 7:3) R<sub>f</sub> = 0,45.



## Meziprodukt 32

metylester 5-brommetyl-pyrazin-2-karboxylové kyseliny

Pod refluxem se zahřívá a míchá směs 5,3 g metyl-(5-metyl)pyrazin-2-karboxylátu, 6,3 g N-bromosukcinimidu a 0,33 g dibenzoyl-peroxidu ve 125 ml tetrachlormetanu a směs se 0,5 hodiny ozařuje 200 W žárovkou s wolframovým vláknem. Reakční směs se zchladí, promyje se dvakrát 20 ml 10% roztoku siřičitanu sodného, 20 ml vody a 15 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zahustí za vzniku oleje. Produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci cyklohexanem a etylacetátem v poměru 3:2 za poskytnutí 3,8 g v názvu uvedené sloučeniny hnědé pevné látky.

TLC (cyklohexan : etylacetát 3:2)  $R_f = 0,28$ .

## Meziprodukt 33

hydrochlorid 5-brommetyl-pyrazin-2-karboxylové kyseliny

Směs 3,48 g meziproduktu 32 a 6,00 g hydroxidu sodného ve 40 ml vody se 2 hodiny míchá, okyselí se přidáním 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové a čtyřikrát se extrahuje 30 ml etylacetátu. Sloučené extrakty se promyjí 15 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 2,58 g výsledné sloučeniny jako světle

žluté pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 217,219;

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 217,219.

Meziprodukt 34

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-chlormetyl-pyrazin-2-karbonyl)-  
-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrol-  
-[3,2-b]pyrol-2-on

Do míchaného roztoku 800 mg meziproduktu 10 a 934 mg  
1-(3-dimetyl-aminopropyl)-3-etylkarbodiimid-  
-hydrochloridu v 10 ml acetonitrilu se přidá 1,23 g  
meziproduktu 33. Reakční směs se 18 hodin míchá.  
Acetonitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí  
mezi 20 ml dichlormetanu a 25 ml 2M roztoku uhličitanu  
sodného. Vodný podíl se oddělí a dvakrát se extrahuje  
20 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se  
promyjí 15 ml vody a 15 ml nasyceného roztoku chloridu  
sodného, suší nadsíranem hořečnatým a zahustí za  
vzniku oleje. Tento produkt se čistí rychlou  
chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci  
směsí dichlormetanu a acetonitrilu v poměru 7:3 za  
poskytnutí 562 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílé  
pěny.

TLC (dichlormetan :acetonitril 7:3) R<sub>f</sub> = 0,42.

## Meziprodukt 35

2R-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-sukcinamová kyselina

Při teplotě 110°C se během 48 hodin sušení připraví 37,9 g práškového D-Asparaginu, který se následně uvede do suspenze ve 144 ml metanolu a suspenze se suší 5 hodin na síty s velikostí ok 3A. Do míchané suspenze se v atmosféře dusíku přidá 40,2 ml triethylaminu, a následně 36 ml metyl-trifluoracetátu. Vytvořená směs se nechá 48 hodin míchat. Do reakční směsi se přidá 145 ml bezvodého metanolu, a pak 115 g H<sup>+</sup> formy pryskyřice Dowex 50 sušené 24 hodin při teplotě 56°C. Vytvořená směs se 10 minut míchá, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku surové bílé pevné látky obsahující výslednou sloučeninu. Tento surový produkt se sloučí se surovým produktem připraveným podobným postupem a krystalizuje se z horké vody za vzniku výsledné sloučeniny jako 106 g bílé krystalické pevné látky.

Hmotové spektrum MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (nalezeno) 246,

MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (vypočteno) 246.

## Meziprodukt 36

metylester 2R-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-  
-sukcinamové kyseliny

Roztok 95,14 g meziproduktu 35 v 1150 ml metanolu se

suší nad 3A molekulárními sítý o velikosti ok 3A, a následně se za stálého míchání se zchladí  $-70^{\circ}\text{C}$ . Při zachování reakční teploty pod  $-60^{\circ}\text{C}$  se pomalu přidává 162 ml acetyl-chloridu. Reakční směs se nechá za hřát na teplotu  $-20^{\circ}\text{C}$  a nechá se 48 hodin při této teplotě. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku čirého a bezbarvého oleje obsahujícího výslednou sloučeninu. Tento produkt se rozetře s dietyleterem a vytvořená bílá pevná látka se nechá krystalizovat z vroucí vody za vzniku výsledné sloučeniny jako 42 g bílé krystalické pevné látky.

Hmotové spektrum:  $\text{MH}^+$  (nalezeno) 243,  
 $\text{MH}^+$  (vypočteno) 243.

#### Meziprodukt 37

metylester kyseliny 3-kyano-2R-(2,2,2-trifluor-  
-acetylamino)-propionové

Do míchané suspenze 3,0 g meziproduktu 36 ve 20 ml dichlormetanu se přidá 4,92 ml pyridinu a 4,92 g p-toluen-sulfonyl-chloridu. Přidá se dalších 15 ml dichlormetanu a hnědý roztok se nechá 48 hodin míchat při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 25 ml dichlormetanu, promyje se 74 ml 1 M vodného roztoku kyseliny trihydrogenfosforečné, suší se nad síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 3,57 g hnědé pevné látky obsahující výslednou

sloučeninu. Surová směs se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru nejprve 1:3, a pak 1:2,5. Po odpaření ve vakuu vznikne 1,62 g výsledné sloučeniny jako bílé krystalické pevné látky.

TLC (1:1 etylacetát : cyklohexan) R<sub>f</sub> 0,5.

Hmotové spektrum MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (nalezeno) 242,

MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (vypočteno) 242.

Meziprodukt 38

2,2,2-trifluor-N-(2-oxo-pyrolidin-3R-yl)-acetamid

Roztok 200 mg meziproduktu 37 v 10 ml etanolu se v atmosféře vodíku míchá 3 hodiny za přítomnosti 1,00 g 5% rhodia na oxidu hlinitém. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se zahustí ve vakuu za vzniku surové pryže obsahující výslednou sloučeninu. Reakční směs se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci acetonitrilem. Eluční činidlo se odpaří ve vakuu za vzniku 40 mg výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC (acetonitril) R<sub>f</sub> 0,63.

Hmotové spektrum MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (nalezeno) 214,

MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> (vypočteno) 214

## Meziprodukt 39

benzylester kyseliny 2-oxo-3R-(2,2,2-trifluor-  
-acetylamino)-pyrolidin-1-karboxylové

Do míchaného roztoku 1,04 g meziproduktu 38 v tetrahydrofuranu zchlazeného na teplotu  $-70^{\circ}\text{C}$  se přidá 3,31 ml 1,6M roztoku n-butyllithia ve směsi hexanů. Po 5 minutách se přidá 833  $\mu\text{l}$  benzylchlormravenčanu a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 2,5 hodině se reakční směs zředí 100 ml etylacetátu a dvakrát se promyje 150 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a zahustí ve vakuu za vzniku surové oranžovo-bílé pevné látky, která se čistí rozetřením s dietyleterem za vzniku 1,25 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

Hmotové spektrum  $\text{MNH}_4^+$  (nalezeno) 348,  
 $\text{MNH}_4^+$  (vypočteno) 348.

Chirální HPLC (Chiracel AD, systém elučních činidel: etanol : heptan 15:85, rychlost průtoku = 1 ml/min).

Doba retence enantiomeru R = 10,08 min (71,8%).

Doba retence enantiomeru S = 12,50 min (28,2%).

## Meziprodukt 40

benzylester kyseliny 2-etoxy-3R-(2,2,2-trifluor-  
-acetylamino)-pyrolidin-1-karboxylové

V 1 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 100 mg meziprojektu 39 v 1 ml bezvodého tetrahydrofuranu, zchladí se na teplotu  $-20^{\circ}\text{C}$  a přidá se 0,15 ml 2,0 M roztoku hydroborátu lithného. Po 0,5 hodině se přidá 1 ml etanolu, a následně se přidá 33  $\mu\text{l}$  koncentrované kyseliny sírové a vytvořený míchaný roztok se nechá 3,5 hodiny při pokojové teplotě. Reakční směs se přivede na pH 8-9 přidáním nasyceného vodného bikarbonátu sodného a organické rozpouštědlo se odstraní ve vakuu.

Vytvořený zbytek se rozdělí mezi 20 ml etylacetátu a 10 ml vody. Vodný podíl se extrahuje 10 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným, filtrují se a zahustí se ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 101 mg čirého oleje, který se bez dalšího čištění použije v následující syntéze.

Hmotové spektrum  $\text{MNH}_4^+$  (nalezeno) 378,  
 $\text{MNH}_4^+$  (vypočteno) 378.

Meziprodukt 40 (alternativní způsob přípravy)

benzylester kyseliny 2-etoxy-3R-(2,2,2-trifluor-  
-acetylamino)-pyrolidin-1-karboxylové

Roztok 214,8 g meziprojektu 39 ve 1200 ml bezvodého tetrahydrofuranu se míchá a zchladí na teplotu  $-30^{\circ}\text{C}$ . Přidává se 336 ml 2,0 M roztoku hydroborátu lithného (po úvodním vzestupu teplotu na  $-12^{\circ}\text{C}$  se reakční teplota během adice udržuje pod  $-17^{\circ}\text{C}$ ). Reakční směs se

90 minut míchá při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$ , přidá se 760 ml etanolu při udržení teploty pod  $-19^{\circ}\text{C}$ . Do reakční směsi se pomalu přidává zchlazená směs 75 ml koncentrované kyseliny sírové ve 215 ml etanolu při udržení vnitřní teploty pod  $-18^{\circ}\text{C}$ . Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se míchá 90 minut, přičemž dojde ke zvýšení teploty na  $+15^{\circ}\text{C}$ . Opatrně se během 35 minut přidá 1600 ml nasyceného roztoku bikarbonátu sodného, a následně se těkavý podíl odstraní ve vakuu. Vytvořený vodný podíl se extrahuje jedenkrát 1000 ml a dvakrát 800 ml etylacetátu. Sloučené extrakty se promyjí 800 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se přes noc nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za poskytnutí 211,6 g v názvu uvedené sloučeniny jako oranžového oleje.

TLC (4:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ )  $R_f = 0,64$  a  $0,43$ .

Meziprodukt 41

benzylester kyseliny (2S,3R)-2-(rel-1S-etoxy-karbonyl-2-metyl-propyl)-3-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-pyrolidin-1-karboxylové

Směs 90 mg meziproduktu 40, 0,22 g (1-etoxy-3-metyl-but-1-enyloxy)-triizopropyl-silanu (jehož příprava je popsána v mezinárodní patentové přihlášce č. W0 97136903 jako příprava meziproduktu 95) a 1,1 ml dichlormetanu se zchladí na teplotu  $5^{\circ}\text{C}$  a přidá se 0,15



ml bór-trifluorid-dieterátu. Po 55 minutách se reakce ukončí přidáním 15 ml 2M vodného roztoku bikarbonátu sodného a zředí se 10 ml dichlormetanu. Vodný podíl se oddělí a organický podíl se promyje 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organický extrakt se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a zahustí ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 106 mg bezbarvého oleje.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 445,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) 445.

Meziprodukt 41 (alternativní způsob přípravy)

benzylester kyseliny (2S,3R)-2-(rel-1S-etoxykarbonyl-  
-2-metyl-propyl)-3-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-  
-pyrolidin-1-karboxylové

Směs 97,9 g meziproductu 40, 233g (Z)-(1-etoxy-3-metyl-  
-but-1-enyloxyl-triizopropyl-silanu) a 600 ml dichlor-  
metanu se v atmosféře dusíku zchladí na teplotu 5°C a  
během 15 minut se přidá 200 ml bór-trifluorid-dietyl-  
eterátu. Po dalších 15 minutách se přidává 750 ml 2M  
roztoku uhličitanu sodného tak, aby teplota směsi  
nestoupala nad 20°C. Reakční směs se filtruje přes Hyflo  
a pevná látka se dvakrát promyje 200 ml dichlormetanu.  
Promývací podíly se přidají do směsi rozdělené do dvou  
fází. Vodný podíl se oddělí a extrahuje se dvakrát 400  
ml dichlormetanu. Sloučené extrakty se dvakrát promyjí

250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za poskytnutí 154 g v názvu uvedené sloučeniny.

TLC SiO<sub>2</sub> (1:3; etylacetát : cyklohexan) R<sub>f</sub> = 0,49

(β-anomer), 0,42 (α-anomer).

Hmotové spektrum (nalezeno) MH<sup>+</sup> = 445,

(vypočteno) MH<sup>+</sup> = 445.

#### Meziprodukt 42

benzylester kyseliny (2S,3R)-3-amino-2-(1-etoxy-  
-karbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-1-karboxylové

K teplotě refluxu se 2,25 hodiny zahřívá směs 97 mg meziproduktu 41, 300 mg uhličitanu draselného, 2 ml etanolu a 2 ml vody. Etanol a voda se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 10 ml etylacetátu a 10 ml vody. Vodný extrakt se přivede na pH9-10 přidáním 2M vodného roztoku hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje 20 ml dietyleteru. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a zahustí se ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 56 mg čirého oleje.

#### Meziprodukt 42 (alternativní způsob přípravy)

benzylester kyseliny (2S,3R)-3-amino-2-(1-etoxy-  
-karbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-1-karboxylové

K teplotě refluxu se 5 hodin zahřívá směs 153 mg meziproduktu 41, 183,3 g uhličitanu draselného, 1000 ml etanolu a 1000 ml vody. Organický podíl se pak oddělí a zahustí se ve vakuu. Zbytek, vodný podíl a 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného se dvakrát extrahuje 500 ml eteru, a následně jedenkrát 250 ml eteru a sloučené extrakty se třikrát extrahují 500 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Sloučené kyselé extrakty se přivedou na pH 8 přidáním 150 g pevného hydrogenuhličitanu sodného a extrahují se jedenkrát 600 ml a následně třikrát 300 ml dichlormetanu. Sloučené dichlormetanové extrakty se suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu za vzniku 87,9 g výsledné sloučeniny.

TLC SiO<sub>2</sub> (100:8:1 dichlormetan : etanol : amoniak) R<sub>f</sub> = 0,55.

Hmotové spektrum (nalezeno) MH<sup>+</sup> = 349,  
(vypočteno) MH<sup>+</sup> = 349.

Meziprodukt 43

benzylester (3aR,6S,6aS)-6-izopropyl-5-oxo-  
-hexahydro-pyrol-1-karboxylové kyseliny

V 1 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 50 mg meziproduktu 42 v 1 ml tetrahydrofuranu a 1 ml tetrametyl-etylen-diaminu, a pak se přidá 0,4 ml 1 M roztoku t-butyl-magnesium-chloridu v tetrahydrofuran. Po 3 hodinách

míchání se reakce ukončí přidáním 1 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se oddělí a směs se extrahuje 4 ml etylacetátu. Sloučené organické extrakty se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi 10 ml dichlormetanu a 10 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodný podíl se oddělí a třikrát se extrahuje 5 ml dichlormetanu. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, zbytek se filtruje a zahustí ve vakuu za vzniku surové bílé pevné látky obsahující výslednou sloučeninu. Produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:1 za vzniku 16 mg výsledné sloučeniny jako 16 mg bílé pevné látky.

TLC (2:1 etylacetát : cyklohexan) Rf 0,38.

Chiral HPLC (kolona chiracel AD, systém elučních činidel etanol : heptan 10:90, rychlost průtoku 1 ml/min).

Doba retence RRS laktamu = 9,92 minut (73,6%).

Doba retence SSR laktamu = 13,12 minut (26,4%).

Meziprodukt 44

benzylester (3aR,6S,6aS)-6-izopropyl-4-metansulfonyl-  
-5-oxo-hexahydro-pyrololo[3,2-b]pyrol-1-karboxylová  
kyselina

Do 0,46 g meziproduktu 43 v 30 ml bezvodého tetrahydro-

furanu se při teplotě  $-70^{\circ}\text{C}$  v atmosféře dusíku přidá 2,0 ml 1 M hexametyl-disilazidu lithného v tetrahydrofuranu. Roztok se 15 minut zahřívá na teplotu  $0^{\circ}\text{C}$ , a pak se znovu zchladí na teplotu  $-70^{\circ}\text{C}$  a přidá se 0,30 ml metan-sulfonyl-chloridu. Po 1,5 hodině se přidá 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a reakční směs se třikrát extrahuje 5 ml etylacetátu. Sloučené extrakty se dvakrát promyjí 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:1 za vzniku 0,34 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC  $\text{SiO}_2$  (1:1 etylacetát : cyklohexan)  $R_f$  0,4.

Hmotové spektrum  $\text{MNH}_4^+$  (nalezeno) = 398,

$\text{MNH}_4^+$  (vypočteno) = 398.

Meziprodukt 45

(3S,3a5,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on

V atmosféře vodíku se 3 hodiny míchá směs 0,31 g meziproduktu 44, 0,24 g 10% hydroxidu paladia na aktivním uhlí, 25 ml 1,4-dioxanu a 25 ml etylacetátu. Katalyzátor se odstraní filtrací přes Hyflo a filtrát se zahustí ve vakuu za vzniku 0,20 g výsledné

sloučeniny jako světle žluté pevné látky.

TLC SiO<sub>2</sub> (9:1 chloroform: metanol) R<sub>f</sub> = 0,36.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 247,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 247.

#### Meziprodukt 46

(3S, 3aS, 6aR)-4-(5-chlormetyl-pyrazin-2-karbonyl)-  
-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrol-  
-[3,2-b]pyrol-2-on

Do míchaného roztoku 900 mg meziproduktu 45 a 1,25 g 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid u ve 25 ml acetonitrilu se přidá 1,16 g meziproduktu 1. Reakční směs se 1 hodinu míchá, a následně se přidá 25 ml acetonitrilu. Reakční směs se 19 hodin míchá, acetonitril se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 30 ml dichlormetanu a 30 ml 2M roztoku uhličitanu sodného. Vodný podíl se oddělí a dvakrát se extrahuje 30 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a zahustí se za vzniku hnědé pěny. Produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci 20% roztokem acetonitrilu v dichlormetanu. Podíly obsahující požadovaný produkt se odpaří dosucha ve vakuu za poskytnutí 1,095 g v názvu uvedené sloučeniny (1,095g) jako bílé pěny.

TLC (20% acetonitril v dichlormetanu) R<sub>f</sub> = 0,52.

19.05.00

70

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 401,403,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) 401,403.

Meziprodukt 47.

5-[(terc.-butoxykarbonyl-cyklopropyl-amino)-metyl]-  
-pyrazin-2-karboxylová kyselina

Do míchané suspenze 60 g 2-metylpyrazin-5-karboxylové kyseliny ve 300 ml kyseliny octové se přidá brom. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 80°C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 250 ml etylacetátu a 250 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodný podíl se pětkrát extrahuje 250 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se promyjí 100 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za vzniku hnědé pevné látky. Pevný produkt se míchá v 900 ml acetonitrilu a přidá se 60 ml triethylaminu a 30 ml cyklopropylaminu. Po 20 hodinách míchání při pokojové teplotě se přidá 30 ml cyklopropylaminu a reakční směs se 15 minut míchá. Těkavý podíl se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 200 ml etylacetátu a 300 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Organický podíl se čtyřikrát extrahuje 200 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové, sloučené vodné extrakty se promyjí 50 ml etylacetátu, zchladí se

v lázni ledu a přivede se na bazické pH přidáním 120 ml 10M vodného roztoku hydroxidu sodného. Roztok se třikrát promyje 200 ml etylacetátu a jedenkrát 200 ml dietyleteru. Těkavý organický podíl se odstraní ve vakuu za vzniku hnědého vodného roztoku. Do roztoku se přidá 500 ml 1,4-dioxanu a 71 g di-terc.butyldikarbonátu. Reakční směs se 20 hodin míchá při pokojové teplotě. Přidá se 10 g di-terc.butyldikarbonátu a se dále 24 hodin míchá. Do míchané směsi se přidá 85 g kyseliny citrónové a směs se extrahuje dvakrát 200 ml, třikrát 150 ml a dvakrát 100 ml etylacetátu. Sloučené extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku hnědého oleje, který se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci dichlormetanu, metanolu a kyseliny octové v poměru 100:8:1. Podíly obsahující požadovaný produkt se odpaří dosucha ve vakuu za vzniku žlutohnědé pevné látky, která se energicky míchá ve směsi cyklohexanu a dietyleteru v poměru 5:1 do konečného rozdělení. Pevná látka se odstraní filtrací a suší se ve vakuu za poskytnutí 16,65 g v názvu uvedené sloučeniny jako oranžovo-hnědé pevné látky.

TLC (směs dichlormetanu, metanolu a kyseliny octové 100:8:1)  $R_f = 0,31$ .

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) 294,  
 $MH^+$  (vypočteno) 294.



## Meziprodukt 48

terc.butyl-ester kyseliny cyklopropyl-[5-(6S-izopropyl-  
-4-metansulfonyl-5-oxo-hexahydro-(3aR,6aS)-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-1-karbonyl)-pyrazin-2-ylmetyl]-  
-karbamové

Při teplotě místnosti se míchá směs 11,36 g meziproduktu 45, 13,53 g meziproduktu 47 a 19,3 g O-(7-aza-benzo-triazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uronium-hexafluorofosfátu v 260 ml acetonitrilu a přidá se 16 ml N,N-diizopropyletylaminu. Po 2 hodinách míchání se rozpouštědlo odstraní ve vakuu, zbytek se zředí 250 ml dichlormetanu a promyje se 250 ml 1 M roztoku uhličitanu sodného. Vodný podíl se třikrát extrahuje 150 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se promyjí 50 ml 1 M roztok uhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za vzniku žluto-hnědé pevné látky. Pevná látka se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci 50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu. Podíly obsahující požadovaný produkt se odpaří dosucha ve vakuu za poskytnutí 21,55 g v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pěny.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) 522,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) 522.

$[\alpha]_D^{20} +69,5$  (c = 0,8, metylkyanid)

## Meziprodukt 49

etyléster kyseliny 2-pyrolidin-1-ylmetyl-oxazol-4-  
-karboxylové

Do míchaného roztoku 43,9 g etylesteru kyseliny  
2-(brom-metyl)oxazol-4-karboxylové ve 300 ml  
acetonitrilu se přidá 15,7 ml pyrolidinu. Po 10 minutách  
míchání se přidá 7,8 ml pyrolidinu. Po dalších 30  
minutách se rozpouštědlo odstraní ve vakuu za vzniku  
oranžového oleje. Olej se rozdělí mezi 400 ml 1 M  
roztoku uhličitanu sodného a 500 ml dichlormetanu a  
podíly se oddělí. Organický podíl se promyje 100 ml  
vody, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a  
rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 24,0 g  
výsledné sloučeniny jako oranžového oleje.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 225,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 225.

## Meziprodukt 50

metylester 2-pyrolidin-1-ylmetyl-oxazol-4-  
-karboxylové kyseliny

Do suspenze 25 mg uhličitanu draselného a 27,5 mg  
metylesteru kyseliny 2-(brom-metyl)oxazol-4-karboxylové  
v 2,5 ml acetonitrilu se přidá 14 mg pyrolidinu.  
Reakční směs se 6 hodin míchá a rozpouštědlo se  
odstraní ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi 15 ml

etylacetátu a 5 ml vody. Organický podíl se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za poskytnutí 23 mg v názvu uvedené sloučeniny jako světle hnědého oleje.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 211,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 211.

Podle postupu přípravy meziprojektu 2 se připraví meziprojektu 51-55 za použití metylesteru kyseliny 2-(brom-metyl)oxazol-4-karboxylové jako výchozí sloučeniny.

#### Meziprodukt 51

hydrochlorid metylesteru kyseliny 2-[(cyklopropyl-  
-metyl-amino)-metyl]-oxazol-4-karboxylové

Vyrobena jako hydrochlorid, v podobě světle hnědé pryže.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 211,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 211.

#### Meziprodukt 52

metylester kyseliny 2-[(dicyklo-hexylamino)-metyl]-  
-oxazol-4-karboxylové

Světle žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH+ (nalezeno) = 321,  
MH+ (vypočteno) = 321.

Meziprodukt 53

metylester kyseliny 2-piperidin-1-ylmetyl-oxazol-  
-4-karboxylové

Bledě hnědá pevná látka.

Hmotové spektrum MH+ (nalezeno) = 225.  
MH+ (vypočteno) = 225.

Meziprodukt 54

metylester kyseliny 2-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-  
oxazol-4-karboxylové

Světle žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH+ (nalezeno) = 302.  
MH+ (vypočteno) = 302.

Meziprodukt 55

metylester kyseliny 2-dibutylaminometyl-oxazol-  
-4-karboxylové

Viskózní bledě žlutý olej.

Hmotové spektrum MH+ (nalezeno) = 269.

MH+ (vypočteno) = 269.

#### Meziprodukt 56

2-pyrolidin-1-ylmetyl-oxazol-4-karboxylové kyseliny /  
draselná sůl kyseliny 2-pyrolidin-1-ylmetyl-oxazol-  
-4-karboxylové

#### Příprava č. 1:

Do roztoku 24,0 g meziproduktu 49 ve 150 ml etanolu a 150 ml vody se přidá 14,8 g uhličitanu draselného. Reakční směs se za stálého míchání 4 hodiny zahřívá pod refluxem. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku oranžovo hnědého zbytku který se třikrát azeotropicky destiluje s toluenem, a pak se suší ve vakuu. Pevný zbytek se energicky míchá s 100 ml eteru, a po filtraci a sušení dosucha ve vakuu vznikne směs výsledné sloučeniny a uhličitanu draselného jako 34,5 g hnědé pevné látky. Výsledný materiál se použije bez dalšího čištění.

#### Příprava č.2:

Po 5 hodinách míchání roztoku 22 mg meziproduktu 50 v 1,5 ml dioxanu a 0,3 ml 1,0M roztoku hydroxidu sodného se roztok neutralizuje na pH přibližně 7 přidáváním po kapkách 2,0 M roztoku chlorovodíkové kyseliny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a pevný zbytek se dále suší ve vakuu za vzniku směsi výsledné sloučeniny

a chloridu sodného jako 40 mg světle žluté pevné látky.  
Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 197,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 197.

Podle postupu přípravy meziprojektu 56 (příprava č. 2)  
se připraví meziprojektu 57-59 za použití meziprojektu  
53-56 jako výchozích sloučenin.

#### Meziprojekt 57

2-piperidin-1-ylmetyl-oxazol-4-karboxylová kyselina

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 211,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 211.

#### Meziprojekt 58

2-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-oxazol-4-karboxylová  
kyselina

Bílá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 288,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 288.

#### Meziprojekt 59

2-dibutylaminometyl-oxazol-4-karboxylová kyselina

Světle žlutá polotuhá látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 255,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 255.

#### Příklady

V následujícím textu se dichloridové soli označují výrazem "(2:1)" následujícím po chemickém názvu.

#### Příklad 1

hydrochlorid rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metan-  
-sulfonyl-4-(5-pyrolidin-1-ylmethyl-furan-2-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol-[3,2-b]pyrol-2-onu

Směs 80 mg meziprojektu 11 a 17 mg pyrolidinu v 6 ml dichlormetanu se 2 hodiny míchá. Po přidání 69 mg triacetoxyhydroborátu sodného se směs přes noc míchá. Reakční směs se promyje 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného a vodou. Organický podíl se nechá projít přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut, (která se předem eluuje dichlormetanem, jehož objem odpovídá objemu kolony) při eluci postupně postupně dichlor-  
metanem, chloroformem, dietyleterem, směsí dietyleteru a etylacetátu v poměru 1:1, etylacetátem, acetonitrilem a metanolem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za vzniku pryže, na kterou se působí

1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleru za poskytnutí 80 mg v názvu uvedené sloučeniny jako žluté pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 424,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 424.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0,27.

Příklady 2-4 se připraví podle postupu případu 1 za použití meziprojektu 11 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 2

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(5-morfolin-4-ylmetylfuran-2-karbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 440,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 440.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0,60.

#### Příklad 3

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-[5-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-furan-2-karbonyl]-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Červená pevná látka.



Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 515,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 515.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1) R<sub>f</sub> = 0,65.

#### Příklad 4

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-furan-2-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 453,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 453.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1) R<sub>f</sub> = 0,16.

#### Příklad 5

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-morfolin-4-ylmetylfuran-3-karbonyl)-hexahydro-  
-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Směs 50 mg meziprojektu 12 a 13 mg morfolinu v 3,5 ml dichlormetanu se 1,5 hodiny míchá. Po přidání 43 mg triacetoxyhydroborátu sodného se směs přes noc míchá. Reakční směs se zředí dichlormetanem a extrahuje se 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodný extrakt se přivede na bazické pH přidáním 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného a extrahuje se dichlormetanem.

Dichlormetanové extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem sodným.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, na kterou se působí 1.0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 32 mg v názvu uvedené sloučeniny jako béžové pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 440,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 440.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> = 0,68.

Příklady 6-10 se připraví podle postupu případu 5 za použití meziprojektu 12 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 6

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(2-dimethylaminometyl-furan-3-karbonyl)-3-izopropyl-1-metanesulfonyl-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Béžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 398,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 398.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> = 0,70.

## Příklad 7

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-piperidin-1-ylmetyl-furan-3-karbonyl)-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 438,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 438.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,68.

## Příklad 8

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-pyrolidin-1-ylmetyl-furan-3-karbonyl)-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 424,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 424.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,67.

## Příklad 9

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-[2-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-furan-3-karbonyl]-

-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 515,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 515.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,86.

#### Příklad 10

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-[2-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-furan-3-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 453,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 453.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,50.

#### Příklad 11

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimetylaminometyl-thiofen-2-  
-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Směs 60 mg meziproduktu 13, 36 mg dimetylamonium-  
-chloridu a 66 mg triacetoxyhydroborátu sodného v 6 ml

dichlormetanu se přes noc míchá. Reakční směs se zředí dichlormetanem a extrahuje se 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny. Vodné extrakty se promyjí dichlormetanem, a pak se přivedou na bazické pH přidáním 2M roztoku uhličitanu sodného a extrahují se dichlormetanem. Dichlormetanové extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pryže, na kterou se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 15 mg v názvu uvedené sloučeniny jako žluté pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 414,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 414.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> = 0,44.

Příklad 12 se připraví podle postupu případu 11 za použití meziprojektu 13 jako výchozí sloučeniny.

Příklad 12

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-(5-piperidin-1-ylmethylthiofen-2-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 454,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 454.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1)  $R_f = 0,52$ .

### Příklad 13

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-(5-morfolin-4-ylmetyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Směs 80 mg meziproduktu 14, 28 mg paraformaldehydu a 40 mg morfolinu ve 4 ml etanolu a 1,5 ml ledové kyseliny octové se za stálého míchání 18 hodin zahřívá pod refluxem. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a rozdělí se mezi 25 ml 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného a 25 ml etylacetátu. Vodný podíl se extrahuje 30 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za vzniku pryže. Produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 200:8:1 za vzniku 21 mg bílého prášku, na který se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleru za poskytnutí 22 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílého prášku o teplotě tání 184-188°.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 439,

$MH^+$  (vypočteno) = 439.

Příklady 14-20 se připraví podle postupu případu 13 za

použití meziproduktu 14 jako výchozí sloučeniny.

Příklad 14

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(5-dimethyl-aminomethyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 233-236°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 397,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 397.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> = 0,45

Příklad 15

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 160-164°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 437,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 437.

Příklad 16

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(5-pyrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-

-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 175-178°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 423,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 423.

#### Příklad 17

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-[5-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-pyrol-2-karbonyl  
]-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid  
(1:2)

Béžový prášek o teplotě tání 156-160°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 514,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 514.

#### Příklad 18

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-pyrol-2-  
-karbonyl]-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-  
-hydrochlorid (1:2)

Béžový prášek o teplotě tání 177-181°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 452,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 452.



## Příklad 19

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(5-dibutylaminometyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Světle žlutý prášek o teplotě tání 116-120°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 481,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 481.

## Příklad 20

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(5-methylaminometyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžový prášek o teplotě tání 210-215°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 383,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 383.

## Příklad 21

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(1-metyl-5-piperidin-1-ylmetyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Směs 40 mg meziproduktu 15, 15 mg paraformaldehydu a 23 mg piperidinu ve 3 ml etanolu a 1,5 ml ledové kyseliny octové se 22 hodin za stálého míchání zahřívá pod

refluxem. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a rozdělí se mezi 30 ml 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného a 20 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za vzniku pryže. Produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 100:8:1 za vzniku 26 mg bílé pevné látky, na kterou se působí 1,0 M roztoku chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 28 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílého prášku o teplotě tání 149-153°. Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 451, MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 451.

Příklady 22-25 se připraví podle postupu případu 21 za použití meziproduktu 15 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 22

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-(1-metyl-5-morfolin-4-ylmetyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrololo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Světle žlutý prášek o teplotě tání 150-154°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 453,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 453.

## Příklad 23

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(5-dimetylaminometyl-1-metyl-  
-1H-pyrol-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 137-141°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 411,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 411.

## Příklad 24

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(1-metyl-5-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutý prášek o teplotě tání 135-139°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 437,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 437.

## Příklad 25

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-4-(1-metyl-5-metylaminometyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 216-218°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 397,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 397.

## Příklad 26

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(4-dimetylaminometyl-1H-pyrol-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Směs 80 mg meziprojektu 14, 25 mg paraformaldehydu, 38 mg dimetylamonium-chloridu a 200 mg aktivovaných molekulárních sít o velikosti ok 4 A v 10 ml etanolu se 24 hodin za stálého míchání zahřívá pod refluxem.

Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za vzniku pryže.

Produkt se čistí rychlou chromatografií na dvou kolonách oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci první kolony směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 80:8:1 první kolony, a směsí v poměru 100:8:1 druhé kolony. Oddělí se 16 mg bílého prášku, na který se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 16 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílého prášku o teplotě tání 160-165°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 397,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 397.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> = 0,20.

## Příklad 27

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-pyrolidin-1-ylmethylthiazol-4-karbonyl)-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Na míchaný roztok 387 mg meziproduktu 18 a 202 mg triethylaminu ve 42 ml dichlormetanu se působí 172 mg metansulfonylchloridu. Po 1,5 hodině míchání se odstraní 7 ml alikvotního podílu a do míchaného roztoku se přidá 30 mg pyrolidinu ve 2 ml dichlormetanu. Roztok se dva dny míchá. Za energického míchání se přidá 12 ml 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného. Vodný podíl se oddělí a extrahuje se 15 ml dichlormetanu. Organické podíly se sloučí a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku polotuhé látky, která se rozetře v 10 ml dietyleru za vzniku pevné suspenze. Do suspenze se přidá 10 ml cyklohexanu a rozpouštědlo se dekantuje. Vytvořená pevná látka se suší ve vakuu za vzniku bílé pevné látky, na kterou se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleru za vzniku 51 mg výsledné sloučeniny jako béžového prášku o teplotě tání 130-134°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 441,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 441.

Výsledné sloučeniny příkladů 28-35 se připraví podle postupu případu 27 za použití meziproduktu 18 jako výchozí sloučeniny.

## Příklad 28

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-morfolin-4-ylmethylthiazol-4-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Světle žlutý prášek o teplotě tání 138-143°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 457,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 457.

## Příklad 29

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-piperidin-1-ylmethylthiazol-4-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Béžový prášek o teplotě tání 153-158°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 455,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 455.

## Příklad 30

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[2-(4-metyl-piperazin-1-ylmethyl)-thiazol-4-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Bílý prášek o teplotě tání 153-158°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 470,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 470.

## Příklad 31

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-cyklopropyl-aminometyl-thiazol-4-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Světle šedý prášek o teplotě tání 160-163°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 427,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 427.

## Příklad 32

rel-(3S,3aS,6aR)-4-{2-[(4-fluor-benzylamino)-metyl]-thiazol-4-karbonyl}-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Světle žlutý prášek o teplotě tání 141-145°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 495,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 495.

## Příklad 33

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-[2-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-thiazol-4-karbonyl]-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Běžový prášek o teplotě tání 156-161°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 532,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 532.

## Příklad 34

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-dibutylaminometyl-thiazol-4-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Světle žlutý prášek o teplotě tání 81-86°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 499,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 499.

## Příklad 35

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-4-{2-[(1-izopropyl-2-metyl-propylamino)-metyl]thiazol-4-karbonyl}-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Béžový prášek o teplotě tání 192-195°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 485,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 485.

## Příklad 36

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-dimethylaminometyl-thiazol-4-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Do míchané suspenze 125 mg meziprojektu 19 v 10 ml dichlormetanu se přidá 127 mg oxalylchloridu, a



následně 1 kapka dimetylformamidu. Reakční směs se 1,0 hodinu míchá, a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se uvede do suspenze v 15 ml dichlormetanu a na suspenzi se za stálého míchání působí 43 mg meziprojektu 10 a 175 mg bikarbonátu sodného. Po 16 hodinách míchání reakční směsi se přidá 12 ml 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného. Vodný podíl se oddělí a extrahuje se 15 ml dichlormetanu. Sloučené organické extrakty se suší nad síranem sodným a odpaří se za vzniku hnědé pryže, která se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniak v poměru 160:8:1 za vzniku hnědé pryže. Na produkt se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v eteru za poskytnutí 23 mg v názvu uvedené sloučeniny jako béžové pevné látky o teplotě tání 122-127°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 415,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 415.

#### Příklad 37

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(5-morfolin-4-ylmetyl-izoxazol-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Směs 50 mg meziprojektu 21 a 13 mg morfolinu v 5 ml dichlormetanu se 1,5 hodiny míchá. Po přidání 43 mg triacetoxyhydroborátu sodného se směs 2,5 hodiny míchá.

Reakční směs se promyje 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného. Organický podíl se nechá projít přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut, (která se předem eluuje dichlormetanem, jehož objem odpovídá objemu kolony) při eluci postupně postupně dichlormetanem, chloroformem, dietyleterem, etylacetátem, acetonitrilem a metanolem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za vzniku pěny, na kterou se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 39 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 441,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 441.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1) R<sub>f</sub> = 0,65.

Výsledné sloučeniny příkladů 38-44 se připraví podle postupu případu 37 za použití meziproduktu 21 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 38

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimetylaminometyl-izoxazol-3-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 399,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 399.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1)  $R_f = 0,58$ .

Příklad 39

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(5-pyrolidin-1-ylmetyl-izoxazol-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 425,

$MH^+$  (vypočteno) = 425.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1)  $R_f = 0,55$ .

Příklad 40

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(5-piperidin-1-ylmetyl-izoxazol-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílá pevná látka.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 439,

$MH^+$  (vypočteno) = 439.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1)  $R_f =$   
0,52.

## Příklad 41

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[5-(4-metyl-piperazin-ylmetyl)-izoxazol-3-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 454,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 454.

TLC (dichlormetan : metanol 9:1) R<sub>f</sub> = 0,13.

## Příklad 42

rel-(3R,3aR,6aS)-4-{5-[(4-fluor-benzylamino)metyl]-  
-izoxazol-3-karbonyl}-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 479,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 479.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,59.

## Příklad 43

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metan-sulfonyl-4-  
-[5-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-izoxazol-3-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 516,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 516.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,62.

#### Příklad 44

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dibutylaminometyl-izoxazol-3-  
-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 483,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 483.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,75.

#### Příklad 45

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminometyl-1-metyl-1H-  
-pyrazol-3-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Směs 50 mg meziproduktu 26 a 32 mg dimethylammonium-  
-chloridu v 5 ml dichlormetanu se 2 hodiny míchá. Po  
přidání 55 mg triacetoxyhydroborátu sodného se směs 3  
hodiny míchá. Reakční směs se promyje 8% vodného

roztoku bikarbonátu sodného. Organický podíl se nechá se projít přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut, (která se předem eluuje dichlormetanem, jehož objem odpovídá objemu kolony) při eluci postupně postupně dichlormetanem, chloroformem, dietyleterem, etylacetátem, acetonitrilem a metanolem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za vzniku světle hnědého oleje, na který se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 28 mg v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 412,

$MH^+$  (vypočteno) = 412.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1)  $R_f$  = 0,68.

Výsledné sloučeniny příkladů 46-49 se připraví podle postupu případu 45 za použití meziprojektu 26 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 46

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(1-metyl-5-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-hexahydro-pyrol-[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 438,

$MH^+$  (vypočteno) = 438.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1)  $R_f =$   
0,65.

## Příklad 47

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(1-metyl-5-morfolin-4-ylmetyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 454,

$MH^+$  (vypočteno) = 454.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1)  $R_f =$   
0,69.

## Příklad 48

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(1-metyl-5-piperidin-1-ylmetyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 452,

$MH^+$  (vypočteno) = 452.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1)  $R_f =$   
0,67.

## Příklad 49

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[1-metyl-5-(4-metyl-piperidin-1-ylmetyl)-1H-  
-pyrazol-3-karbonyl]-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-  
-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 466,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 466.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,78.

## Příklad 50

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[2-metyl-5-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-2H-  
-pyrazol-3-karbonyl]-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-  
-2-on-hydrochlorid

Směs 50 mg meziproduktu 29 a 28 mg fenylpiperazinu v 5 ml dichlormetanu se 2 hodiny míchá. Po přidání 50 mg triacetoxyhydroborátu sodného se směs přes noc míchá. Reakční směs se promyje 8% vodného roztoku bikarbonátu sodného. Organický podíl se nechá se projít přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut, (která se předem eluuje dichlormetanem, jehož objem odpovídá objemu kolony) při eluci postupně postupně



dichlormetanem, chloroformem, dietyleterem, etylacetátem, acetonitrilem a metanolem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za vzniku pryže, na kterou se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 16 mg v názvu uvedené sloučeniny jako tmavě žluté pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 529,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 529.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> = 0,77.

Výsledné sloučeniny příkladů 51-55 se připraví podle postupu případu 50 za použití meziproduktu 29 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 51

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminometyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 412,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 412.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> = 0,66.

## Příklad 52

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-metyl-5-pyrolidin-1-ylmetyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 438,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 438.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,63.

## Příklad 53

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-metyl-5-morfolin-4-ylmetyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 454,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 454.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,65.

## Příklad 54

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-metyl-5-piperidin-1-ylmetyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-

-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 452,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 452.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,65.

#### Příklad 55

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[2-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-2H-  
-pyrazol-3-karbonyl]-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-  
-2-on-hydrochlorid

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 467,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 467.

TLC (dichlormetan : etanol : amoniak 100:8:1) R<sub>f</sub> =  
0,29.

#### Příklad 56

rel-(3R,3aR,6aS)-4-{6-[(dicyklohexylamino)metyl]-  
-pyridin-3-karbonyl}-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Směs 90 mg meziproduktu 31, 104,6 μl dicyklohexylaminu,

79 mg jodid sodného a 169 mg uhličitanu draselného ve 2 ml acetonitrilu se 5 dnů míchá. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi 2 ml 2M roztoku uhličitanu sodného a 3 ml dichlormetanu. Podíly se oddělí.

Organický podíl se nechá se projít přes kolonu oxidu křemičitého Varian SPE Bond Elut, (která se předem eluuje dichlormetanem, jehož objem odpovídá objemu kolony) při eluci postupně postupně dichlormetanem, chloroformem, dietyleterem, etylacetátem, acetonitrilem a metanolem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za vzniku bezbarvého oleje, na který se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 60 mg v názvu uvedené sloučeniny jako běžové pevné látky.

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) = 545,

$MH^+$  (vypočteno) = 545.

TLC (etylacetát)  $R_f$  = 0,47.

Výsledné sloučeniny příkladů 57-64 se připraví podle postupu příkladu 56 za použití meziprojektu 31 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 57

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(6-dibutylaminometyl-pyridin-3-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonylhexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Hnědá sklovitá látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 493,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 493.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,49

Příklad 58

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(6-morfolin-4-ylmetyl-pyridin-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Oranžová sklovitá látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 451,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 451.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,38.

Příklad 59

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(6-cyklopropyl-aminometyl-  
-pyridin-3-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Světle hnědá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 421,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 421.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,36.

## Příklad 60

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(6-piperidin-1-ylmetyl-pyridin-3-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Zelená pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 449,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 449.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,36.

## Příklad 61

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[6-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Oranžová sklovitá látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 464,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 464.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,05.

## Příklad 62

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-4{6-[(1-izopropyl-2-  
-metyl-propylamino)metyl]pyridin-3-karbonyl}-1-  
-metansulfonyl-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-  
-hydrochlorid (1:2)

Žlutá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 479,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 479.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,42.

Příklad 63

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(6-dimethylaminometyl-pyridin-  
-3-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Světle žlutá sklovitá látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 409,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 409.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,21.

Příklad 64

rel-(3R,3aR,6aS)-4-{6-[(4-fluor-benzylamino)metyl]-  
-pyridin-3-karbonyl}-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Žlutohnědá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 489,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 489.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,41.

## Příklad 65

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-cyklopropyl-aminometyl-  
-pyrazin-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-  
-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Směs 45 mg meziprojektu 34, 23,3  $\mu$ l cyklopropylaminu a 25 mg jodidu sodného v 1 ml dichlormetanu se 18 hodin míchá. Přidá se dalších 23,3  $\mu$ l cyklopropylaminu přidá a směs se dále míchá 24 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi 3 ml 2M roztoku uhličitanu sodného a 3 ml dichlormetanu. Podíly se oddělí. Organický podíl se nechá projít přes kolonu Varian SPE, (která se předem eluuje dichlormetanem, jehož objem odpovídá objemu kolony) při eluci postupně postupně dichlormetanem, chloroformem, dietyleterem, etylacetátem, acetonitrilem a metanolem. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za vzniku 17 mg světle hnědého oleje, na který se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 20 mg v názvu uvedené sloučeniny jako hnědé pevné látky.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 422,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 422.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,12.

Výsledné sloučeniny příkladů 66-75 se připraví podle postupu příkladu 65 za použití meziprojektu 34 jako výchozí sloučeniny.



## Příklad 66

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dibutylaminometyl-pyrazin-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Bledě hnědá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 494,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 494.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,63.

## Příklad 67

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(5-morfofin-4-ylmethylpyrazin-2-karbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 452,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 452.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,12.

## Příklad 68

rel-(3R,3aR,6aS)-4-{5-[(dicyklohexylamino)methyl]-pyrazin-2-karbonyl}-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 546,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 546.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,65.

Příklad 69

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(5-piperidin-1-ylmethylpyrazin-2-karbonyl)-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 450,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 450.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,12..

Příklad 70

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrazin-2-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Hnědá sklovitá látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 465,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 465.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,02.

## Příklad 71

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-4-{5-[(1-izopropyl-2-metyl-propylamino)-metyl]pyrazin-2-karbonyl}-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Běžová pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 480,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 480.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,45

## Příklad 72

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminometyl-pyrazin-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Světle hnědá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 410,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 410.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,06.

## Příklad 73

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-[5-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyrazin-2-karbonyl]-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Světle žlutá sklovitá látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 527,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 527.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,27.

#### Příklad 74

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(5-pyrolidin-1-ylmethylpyrazin-2-karbonyl)-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Oranžovo-hnědá pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 436,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 436.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,05.

#### Příklad 75

rel-(3R,3aR,6aS)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(5-methylaminomethylpyrazin-2-karbonyl)-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid (1:2)

Světle hnědé pevná látka.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 396,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 396.

TLC (etylacetát) R<sub>f</sub> = 0,02.

## Příklad 76

(3S,3aS,6aR)-4-(5-cyklopropyl-aminometyl-pyrazin-2-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Při pokojové teplotě se 2 hodiny míchá roztok 21,53 g meziproduktu 48 a 200 ml 4,0M roztoku kyseliny chlorovodíkové ve 200 ml 1,4-dioxanu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku špinavě bílé pevné látky. Pevná látka se nechá krystalizovat z 2,3 l horkého 5% vodného roztoku 2-propanolu za vzniku 15,54 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 183-185°C.

TLC (oxid křemičitý, eluční činidlo: směs dichlormetanu, etanolu a 0,880 amoniaku v poměru 200:8:1)  $R_f = 0,21$ .

Hmotové spektrum  $MH^+$  (nalezeno) 422,19,

$MH^+$  (vypočteno) 422,19.

$[\alpha]_D^{20} +51,3$  ( $c = 0,9$ , směs vody a metylkyanidu v poměru 1:1).

Cirkulární dichroismus:  $\lambda_{max} 250,2$  nm ( $\Delta E -1,34$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>),

- $\lambda_{max} 285,4$  nm ( $\Delta E +0,99$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>), (metylkyanid/voda)

Elementární analýza:

nalezeno C 47,4; H 6,4; N 14,3; S 6,5; Cl 7,8; voda 4,9%;

(C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>Cl N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S . HCl . 1 . 3H<sub>2</sub>O vypočteno C 47,4; H 6,4; N 14,6; S 6,7; Cl 7,4; voda 4,9%).

## Příklad 76 (alternativní způsob přípravy)

Směs 1,056 g meziproduktu 46, 0,73 ml cyklopropylaminu a 481 mg jodidu draselného v 25 ml acetonitrilu se 3 hodiny míchá. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a směs se rozdělí mezi 20 ml nasyceného roztoku bikarbonátu sodného a 20 ml dichlormetanu. Podíly se oddělí. Vodný podíl se dále dvakrát extrahuje 20 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku oleje. Tento produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí dichlormetanu, etanol a 0,880 amoniaku v poměru 200:8:1. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpaří za vzniku 924 mg pevné látky, která se rozpustí v 10 ml dichlormetanu a na roztok se působí 10 ml 1,0 M roztoku chlorovodíku v dietyleru. Vznikne 1,00 g sloučeniny jako bílé pevné látky.

## Příklad 77

(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-(2-pyrolidin-1-ylmetyl-oxazol-4-karbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Do míchaného roztoku 13,0 g 1-hydroxybenztriazolu ve 350 ml acetonitrilu se rychle přidá 32,2 g meziproduktu 56. Přidá se roztok 21,7 g (3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-

-1-metansulfonyl-hexahydropyrol[3,2-b]pyrol-2-onu (meziprodukt 122 v mezinárodní patentové přihlášce W097/36903), a následně 37,0 g 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etyl-karbodiimid-hydrochloridu v 70 ml acetonitrilu, a pak se reakční směs míchá 20 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 900 ml dichlormetanu a 600 ml 1,0 M roztoku uhličitanu sodného. Vodný podíl se oddělí a extrahuje 150 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se promyjí 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku hnědé pevné látky. Pevná látka se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci gradientem poměrů směsi dichlormetanu, etanolu a amoniaku od 150:8:1 do 135:8:1 za vzniku 29,3 g béžové pevné látky. Pevná látka se rozpustí ve 150 ml dichlormetanu a na produkt se působí 75 ml 1,0 M roztoku chlorovodíku v eteru. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, která se znovu rozpustí ve 150 ml dichlormetanu a na vytvořený produkt se působí 75 ml 1,0 M roztoku chlorovodíku v eteru. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, která se nechá krystalizovat z acetonu za poskytnutí 26,3 g v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 156-158°C.

TLC (oxid křemičitý; eluční směs dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 100:8:1; dvojitá eluce)  $R_f = 0,66$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz; D-6 DMSO):  $\delta$  8,78 (s, 1H), 4,68 (s, 2H),

4,13 (ddd,  $J = 11, 11,7$  Hz, 1H), 4,08 (dd,  $J = 11,10$  Hz, 1H), 3,80 (ddd,  $J = 12, 10,5, 5,5$  Hz, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,55 (dd,  $J = 12, 10,5$  Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,03 (dd,  $J = 12, 2,5$  Hz, 1H), 2,88 (md,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,19 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 0,98 (d,  $J=7$  Hz, 3H). Obsahuje 0,16 molárních% acetonu.

Spektrum v infračerveném světle (difusní reflektance v bromidu draselném) 3633, 3474, 3149, 3102, 2956, 2882, 2668, 2576, 2475, 1747, 1709, 1639, 1634, 1567, 1442, 1380, 1347, 1161, 1146, 967, 810, 547  $\text{cm}^{-1}$ .

Hmotové spektrum  $\text{MH}^+$  (nalezeno) = 425,186372,  
 $\text{MH}^+$  (vypočteno) = 425,185867 (chyba = 1,2ppm).

Spalovací analýza:

nalezeno: C 48,65; H 6,39; N 11,41; S 6,19; Cl 7,13%.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{Me}_2\text{CO}$  vypočteno: C 48,43;  
 H 6,57; N 11,53; S 6,60; Cl 7,29%.

Příklad 78

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
 -(2-pyrolidin-1-ylmetyloxazol-4-karbonyl)-hexahydro-  
 -pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Na míchanou suspenzi 40 mg meziprojektu 56 ve 4 ml dichlormetanu se působí 63 mg oxalyl-chloridu, a následně přidáním 1 kapky dimetylformamidu. Reakční



směs se 1,5 hodiny míchá, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a nahradí se 10 ml toluenem. Vytvořená suspenze se 10 minut energicky roztírá. Toluén se odstraní ve vakuu za vzniku pryže, která se uvede do suspenze v 5 ml dichlormetanu, na kterou se působí 20 mg mezipro-  
duktu 10 a 35 mg bikarbonátu sodného. Reakční směs se 3,75 hodin míchá, a pak se rozdělí mezi dvakrát 10 ml dichlormetanu a 5 ml vody. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku pevné látky. Pevná látka se 10 minut roztírá ve 4 ml eteru. Eter se dekantuje. Zbytek se suší ve vakuu za vzniku bílého prášku, na který se působí 1,0 M roztokem chlorovodíku v dietyleteru za poskytnutí 17 mg v názvu uvedené sloučeniny jako béžového prášku o teplotě tání 116-120°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 425,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 425.

Výsledné sloučeniny příkladů 79-81 se připraví podle postupu příkladu 78 za použití meziproduktu 10, respektive 57-59 jako výchozí sloučeniny.

#### Příklad 79

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-(2-piperidin-1-ylmetyloxazol-4-karboxyl)-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 140-143°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 439,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 439.

Příklad 80

rel-(3S,3aS,6aR)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-4-  
-[2-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-oxazol-4-karbonyl]-  
-hexahydro-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Běžová pevná látka o teplotě tání 156-160°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 516,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 516.

Příklad 81

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-dibutylaminometyl-oxazol-  
-4-karbonyl)-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-  
-pyrolo[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 122-126°C.

Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 483,

MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 483.

Příklad 82

rel-(3S,3aS,6aR)-4-{2-[(cyklopropyl-metyl-amino)-  
-metyl]-oxazol-4-karbonyl}-3-izopropyl-1-

-metansulfonyl-hexahydro-pyrololo[3,2-b]pyrol-2-on-  
-hydrochlorid

Roztok 21 mg meziprojektu 51 v 1,5 ml dioxanu a 0,4 ml 1,0M hydroxidu sodného se 3,5 hodiny míchá. Za stálého míchání se přidá 0,35 ml kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se 5 minut roztírá ve 3 ml dioxanu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Za použití dalších 3 ml dioxanu se opakuje roztírání, a pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek suší ve vakuu za vzniku pevné látky. Na míchanou suspenzi této pevné látky ve 3 ml dichlormetanu se působí 50 mg oxalyl chloridu, a následně 1 kapkou dimetylformamidu. Reakční směs se 1,0 hodinu míchá a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se 5 minut energicky roztírá v 10 ml směsi dichlormetanu a toluen v poměru 1:1. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pryže, která se uvede do suspenze v 5 ml dichlormetanu. Na produkt se působí 18 mg meziprojektu 10 a 35 mg bikarbonátu sodného. Reakční směs se 0,75 hodiny míchá, a pak se 3 dny ponechá při teplotě místnosti. Produkt se zředí 10 ml dichlormetanu a promyje se 10 ml vody. Organický podíl se suší nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku pryže, která se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (Merck 9385) při eluci směsí dichlormetanu, etanol a amoniaku v poměru 150:8:1 za vzniku bílého prášku. Na produkt se působí 1,0M roztokem chlorovodíku v dietyleru za vzniku 7 mg výsledné sloučeniny jako

bílého prášku o teplotě tání 116-119°C.  
Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 425,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 425.

Výsledná sloučenina příkladu 83 se připraví podle postupu příkladu 82 za použití meziprojektu 10 a meziprojektu 52 jako výchozích sloučeniny.

#### Příklad 83

rel-(3S,3aS,6aR)-4-{2-[(dicyklohexylamino)methyl]-oxazol-4-karbonyl}-3-izopropyl-1-metansulfonyl-hexahydro-pyrol[3,2-b]pyrol-2-on-hydrochlorid

Bílý prášek o teplotě tání 130-133°C.  
Hmotové spektrum MH<sup>+</sup> (nalezeno) = 535,  
MH<sup>+</sup> (vypočteno) = 535.

#### Biologické zkoušky

1. Ve zkoušce in vitro s elastázou se sledovaly výsledné sloučeniny z příkladů 1 - 83. Následující tabulka shrnuje výsledky hodnot IC<sub>50</sub>.

Příklad	IC <sub>50</sub> (μM)	Příklad	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.123	39	0.021
2	0.081	40	0.030
3	0.164	41	0.014
4	0.065	42	0.057
5	0.039	43	0.051
6	0.071	44	0.099
7	0.082	45	0.019
8	0.086	46	0.014
9	0.129	47	0.024
10	0.114	48	0.030
11	0.139	49	0.051
12	0.104	50	0.054
13	0.032	51	0.021
14	0.021	52	0.012
15	0.021	53	0.015
16	0.019	54	0.011
17	0.068	55	0.020
18	0.022	56	0.038
19	0.057	57	0.041
20	0.013	58	0.045
21	0.029	59	0.028
22	0.043	60	0.037
23	0.026	61	0.030
24	0.024	62	0.041
25	0.009	63	0.025
26	0.017	64	0.048
27	0.008	65	0.013
28	0.011	66	0.076
29	0.014	67	0.019
30	0.017	68	0.087
31	0.016	69	0.022
32	0.009	70	0.013
33	0.005	71	0.050
34	0.013	72	0.012
35	0.056	73	0.074
36	0.013	74	0.012
37	0.017	75	0.093
38	0.014	76	0.011
		77	0.010
		78	0.014
		79	0.016
		80	0.100
		81	0.076
		82	0.084
		83	0.137

2. Sloučeniny z příkladů 1, 2, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 37 až 50, 56, 57, 59, 60, 62 až 69, 72, 73, 76, 78, 80 a 81 byly podrobeny zkouškám in vivo na keřčcích svrchu uvedeným způsobem. Bylo prokázáno, že účinná dávka je nižší než 10 mg/kg při trvání účinku nejméně 6 h.

3. Sloučeniny z příkladů 1 až 83 byly podrobeny klinickým zkouškám na inhibici elastázy v krevním oběhu, tak jak bylo svrchu popsáno. Zjištěné hodnoty  $IC_{50}$  jsou shrnuty v následující tabulce.

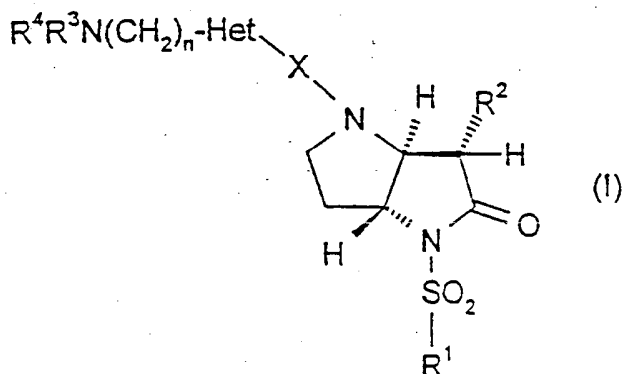
Příklad	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	Příklad	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
1	0.355	41	1.76
2	1.882	42	0.43
3	2.195	43	0.429
4	4.185	44	0.528
5	3	45	0.518
6	4.015	46	0.524
7	3.04	47	1.043
8	3.46	48	0.414
9	3.615	49	0.539
10	5.565	50	1.92
11	1.16	51	>10
12	2.4	52	7.637
13	1.103	53	8.23
14	1.885	54	4.205
15	0.452	55	>10
16	0.774	56	0.293
17	0.316	57	0.193
18	2.925	58	2.44
19	0.408	59	0.394
20	6.405	60	0.605
21	0.317	61	5.898
22	0.453	62	0.252
23	0.364	63	1.62
24	0.306	64	0.521
25	1.64	65	0.333
26	>10	66	0.217
26	0.704	67	0.878
28	1.125	68	0.221
29	0.311	69	0.264
30	1.683	70	3.215

Příklad	<u>IC<sub>50</sub> (μM)</u>	Příklad	<u>IC<sub>50</sub> (μM)</u>
31	0.896	71	0.205
32	0.427	72	0.322
33	0.257	73	0.282
34	0.546	74	0.205
35	0.81	75	5.025
36	0.296	76	0.139
37	1.187	77	0.245
38	0.224	78	0.411
39	0.358	79	0.502
40	0.222	80	0.4
		81	0.296
		82	0.717
		83	0.55

  
JUDr. ZDENKA KOREJŠOVÁ  
ADVOKÁTKA

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Pyrrolopyrrolonové deriváty obecného vzorce I



(je uvedena relativní stereochemie),

kde

$R^1$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

$R^2$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 2 až 4 atomech uhlíku,

X znamená CO nebo  $SO_2$ ,

Het znamená případně substituovaný, 5 až 10členný monocyklický nebo bicyklický, aromatický kruhový systém, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny O, N a S,

n znamená celé číslo 0 až 4,

$R^3$  a  $R^4$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,  $-(CH_2)_{1-4}CONR^5R^6$ , CO-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo  $(CH_2)_{0-2}Ph$ , kde Ph znamená fenyl, popř. substituovaný jedním nebo větším počtem alkylových zbytků o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atomu halogenu nebo  $NR^3R^4$  společně tvoří azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, azepiny, morfoliny, piperaziny, popř. N-substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, popř.



substituovaný halogenem nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo benzyl, popř. substituovaný na benzenovém kruhu halogenem nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo  $\text{NR}^3\text{R}^4$  společně tvoří svrchu popsáný kruh, substituovaný na atomech uhlíku jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$  nebo  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, a soli a solváty těchto látek.

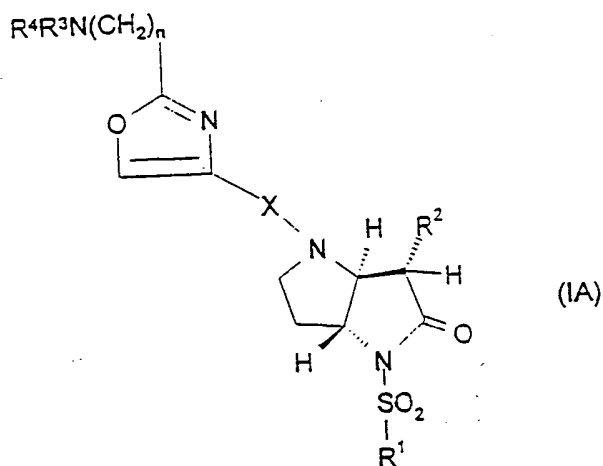
2. Deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž Het znamená 5- nebo 6-členný monocyklický aromatický kruh, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny O, N a S.

3. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž Het znamená thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl nebo pyrazinyl.

4. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž Het znamená pyridin-3-yl.

5. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž Het znamená oxazolyl.

6. Deriváty podle nároku 1, 2 nebo 5, obecného vzorce IA



(relativní stereochemie je uvedena).

7. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, v nichž  $R^2$  znamená isopropyl nebo propyl.
8. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, v nichž  $R^2$  znamená isopropyl.
9. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 8, v nichž  $R^1$  znamená ethyl nebo methyl.
10. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 9, v nichž  $R^1$  znamená methyl.
11. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10, v nichž X znamená CO.
12. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 11, v nichž n znamená celé číslo 1 až 3.
13. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 12, v nichž  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo  $NR^3R^4$  společně tvoří pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo piperazinyl, popř. substituované na dusíkovém atomu alkylovým zbytkem o 1 až 8 atomech uhlíku nebo fenylovým zbytkem, popř. substituovaným atomem halogenu nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.
14. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 ze skupiny rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-pyrrolidin-1-ylmethylfuran-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-morfolin-4-ylmethylfuran-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-fenylpiperazin-1-ylmethylfuran-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-methylpiperazin-1-ylmethylfuran-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-morfolin-4-ylmethylfuran-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-(2-dimethylaminomethylfuran-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-piperidin-1-ylmethylfuran-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethylfuran-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[2-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)furan-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-furan-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminomethyl-thiofen-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-piperidin-1-ylmethylthiofen-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-morfolin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-(5-dimethylaminomethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-2-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-2-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-(5-dibuthylaminomethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-methylaminomethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(1-methyl-5-morfolin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-(5-dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(1-methyl-5-methylaminomethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-(4-dimethylaminomethyl-1H-pyrrol-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethylthiazol-4-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-morfolin-4-ylmethylthiazol-4-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-piperidin-1-ylmethylthiazol-4-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-thiazol-4-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-cyklopropylaminomethylthiazol-4-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aS,6aR)-4-[2-[(4-fluorbenzylamino)-methyl]-thiazol-4-karbonyl]-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[2-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)-thiazol-4-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-dibutylaminomethylthiazol-4-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-4-[2-[(1-isopropyl-2-methylpropylamino)methyl]thiazol-4-karbonyl]-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-diemthylaminomethylthiazol-4-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3S,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-morfolin-4-ylmethylisoxazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminomethylisoxazol-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-pyrrolidin-1-ylmethylisoxazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-piperidin-1-ylmethylisoxazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)isoxazol-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-4-[5-[(4-fluorbenzylamino)-methyl]-isoxazol-3-karbonyl]-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)-isoxazol-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dibuthylaminomethylisoxazol-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(1-methyl-5-morfolin-4-ylmethyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[1-methyl-5-(4-methylpiperidin-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[2-methyl-5-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)-2H-pyrazol-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminomethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-methyl-5-morfolin-4-ylmethyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[2-methyl-5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-2H-pyrazol-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-[6-[(dicyklohexylamino)-methyl]-pyridin-3-karbonyl]-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-(6-dibuthylaminomethylpyridin-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(6-morfolin-4-ylmethylpyridin-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-(6-cyklopropylaminomethylpyridin-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(6-piperidin-1-ylmethylpyridin-3-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[6-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-4-[6-[(1-isopropyl-2-methylpropylamino)-methyl]-pyridin-3-karbonyl]-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-(6-dimethylaminomethylpyridin-3-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-[6-[(4-fluorbenzylamino)methyl]pyridin-3-karbonyl]-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4(5-cyklopropylaminomethylpyrazin-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dibuthylaminomethylpyrazin-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-morfolin-4-ylmethylpyrazin-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,

rel-(3R,3aR,6aS)-4-[5-[(dicyklohexylamino)-methyl]-pyrazin-2-karbonyl]-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-piperidin-1-ylmethylpyrazin-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)pyrazin-2-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-4-[5-[(1-isopropyl-2-methylpropylamino)methyl]-pyrazin-2-karbonyl]-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-4-(5-dimethylaminomethylpyrazin-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[5-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)pyrazin-2-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-pyrrolidin-1-ylmethylpyrazin-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3R,3aR,6aS)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(5-methylaminomethylpyrazin-2-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
nebosoli a solváty těchto sloučenin.

15. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-(5-cyklopropylaminomethylpyrazin-2-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
nebo soli a solváty této látky.

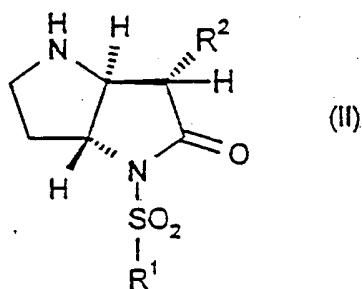
16. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyloxazol-4-karbonyl)hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-piperidin-1-ylmethyloxazol-4-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,



rel-(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-[2-(4-fenylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazol-4-karbonyl]-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-(2-dibutylaminomethyloxazol-4-karbonyl)-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-[2[(cyklopropylmethylamino)-methyl]-oxazol-4-karbonyl]-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
rel-(3S,3aS,6aR)-4-[2[(dicyklohexylamino)-methyl]-oxazol-4-karbonyl]-3-isopropyl-1-methansulfonylhexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
nebo soli a solváty těchto látek.

17. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,  
(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyloxazol-4-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-on,  
nebo jeho soli nebo solváty.
18. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,  
(3S,3aS,6aR)-3-isopropyl-1-methansulfonyl-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyloxazol-4-karbonyl)-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrrol-2-onhydrochlorid.
19. Čištěný jednotlivý enantiomer derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 14 a 16 s absolutní stereochemií, znázorněnou v obecném vzorci I.
20. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19 pro použití k farmaceutickým účelům.
21. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19 ve směsi s alespoň jedním fyziologicky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

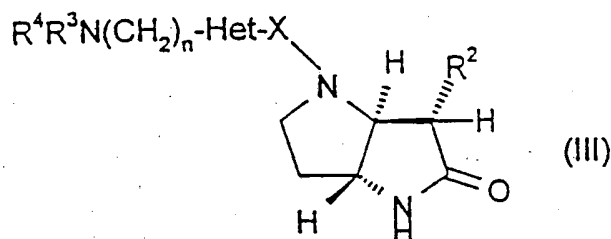
22. Použití derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení chronického zánětu průdušek nebo chronických obstruktivních plicních onemocnění.
23. Způsob léčení chronického zánětu průdušek nebo chronických obstruktivních plicních onemocnění u lidí nebo u živočichů, vyznačující se tím, že se podává derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19.
24. Použití derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení astmatu.
25. Způsob léčení astmatu, vyznačující se tím, že se podává účinné množství derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19.
26. Způsob výroby pyrrolopyrrolonových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se  
(i) kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



(relativní stereochemie je uvedena)

se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3N(CH_2)_n\text{HetCOOH}$  nebo kyselým derivátem této sloučeniny, např. chloridem, aktivovaným esterem nebo anhydridem nebo směsným anhydridem, nebo se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3N(CH_2)_n\text{HetXY}$ , kde Y je reaktivní skupina, např. atom halogenu, jako chloru, nebo s chráněným derivátem této látky, nebo se

(ii) sulfonyluje sloučenina obecného vzorce III



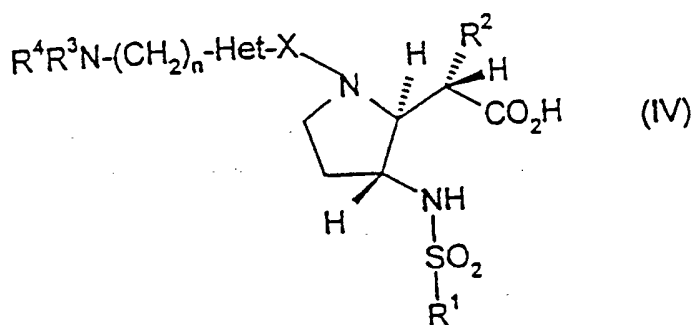
(relativní stereochemie je uvedena)

nebo chráněný derivát této látky,

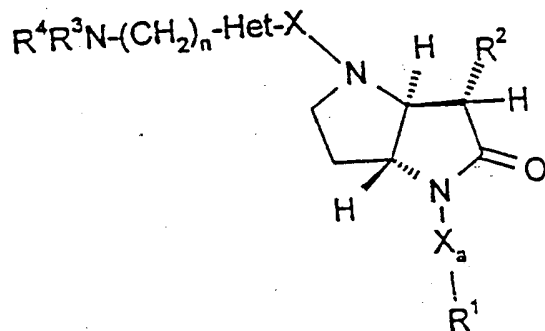
působením sloučeniny  $YO_2SR^1$ , kde Y znamená reaktivní skupinu,

např. atom halogenu, jako chloru, nebo se

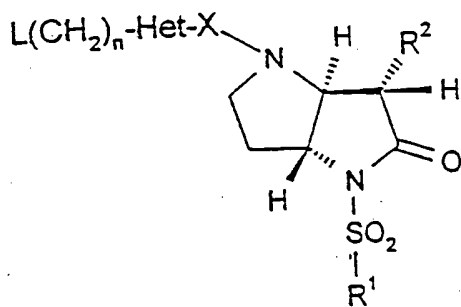
(iii) cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



(relativní stereochemie je uvedena)  
nebo její ester, vytvořený na karboxylové skupině, nebo se  
(iv) oxiduje odpovídající sloučenina vzorce V

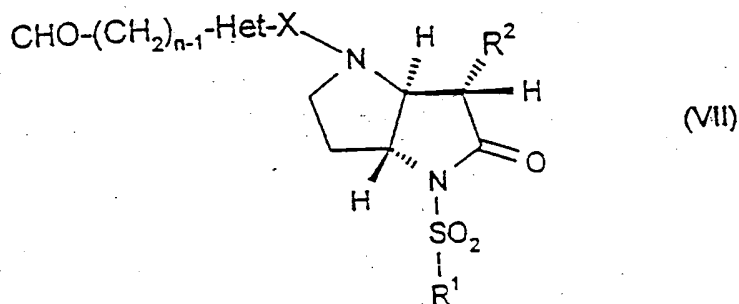


(relativní stereochemie je uvedena)  
kde  $X_a$  je atom síry nebo SO nebo se  
(v) nechá reagovat sloučenina vzorce VI



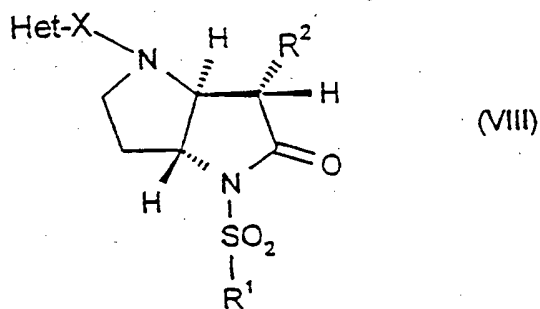
(relativní stereochemie je uvedena)  
kde L znamená odštěpitelnou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3NH$ , nebo se (vi) připraví sloučenina obecného vzorce I, v níž n znamená celé číslo 1 až 4 redukcí reakčního produktu odpovídající sloučeniny vzorce VII



(relativní stereochemie je uvedena)

se sloučeninou obecného vzorce  $R^4R^3NH$ , nebo se (vii) připraví sloučenina vzorce I, v níž n znamená 1 reakcí odpovídající sloučeniny vzorce VIII



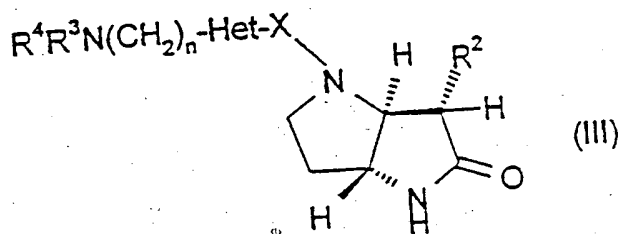
(relativní stereochemie je uvedena),

s formaldehydem nebo paraformaldehydem spolu se sloučeninou vzorce  $R^4R^3NH$  v kyselém prostředí, nebo se

(viii) odstraní ochranné skupiny z chráněné sloučeniny obecného vzorce I nebo se

(ix) ze směsi enantiomerů izoluje v čisté formě jeden z enantiomerů, načež se v případě potřeby převede výsledná volná látka obecného vzorce I na svou sůl, přijatelnou z fyziologického hlediska, nebo se ze soli uvolní sloučenina vzorce I nebo se jedna sůl převede na jinou fyziologicky přijatelnou sůl.

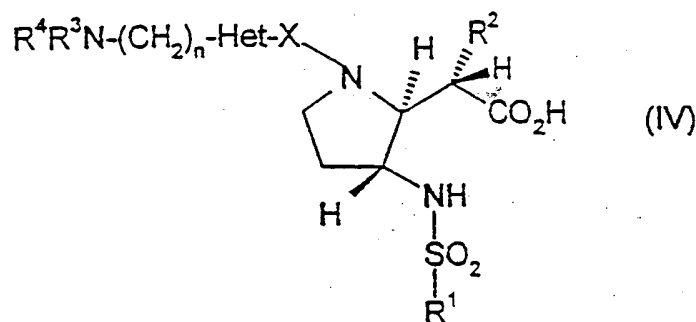
27. Sloučenina obecného vzorce III



(relativní stereochemie je uvedena)

kde jednotlivé symboly mají význam uvedený v nároku 1, nebo chráněný derivát této látky.

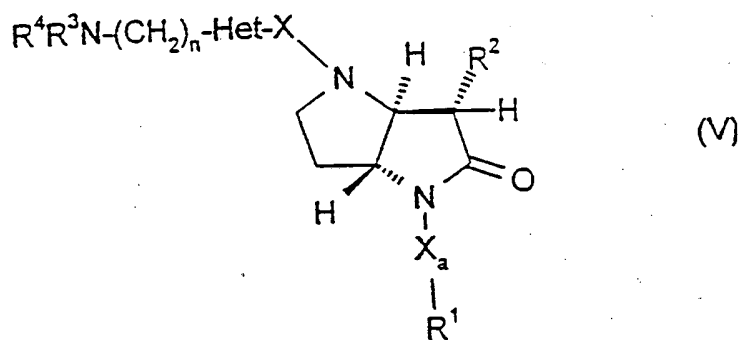
28. Sloučenina obecného vzorce IV



(relativní stereochemie uvedena)

kde jednotlivé symboly mají význam uvedený v nároku 1,  
nebo estery této látky, vytvořené na karboxylové skupině.

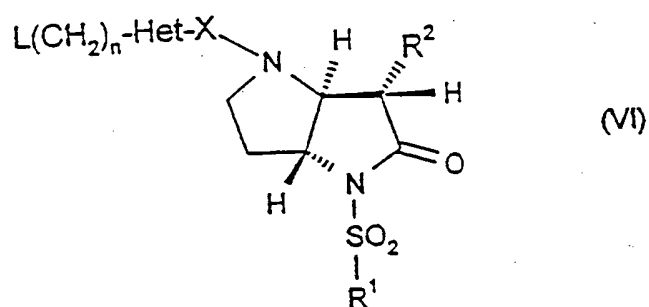
29. Sloučenina obecného vzorce V



(relativní stereochemie je uvedena)

kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1 a  
 $X_a$  znamená atom síry nebo SO.

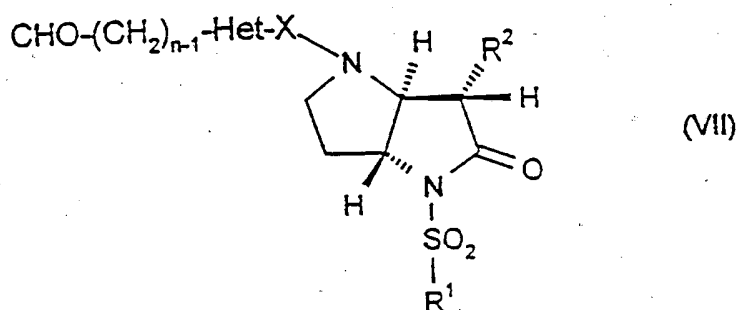
30. Sloučenina obecného vzorce VI



(relativní stereochemie je uvedena)

kde L znamená odštěpitelnou skupinu a  
ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

31. Sloučenina obecného vzorce VII

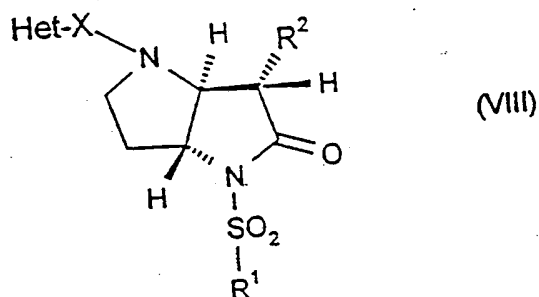


(relativní stereochemie je uvedena)

kde n znamená celé číslo 1 až 4 a  
ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.



32. Sloučenina obecného vzorce VIII



(relativní stereochemie je uvedena)  
kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

*Zdenka Korejzová*  
JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ  
ADVOKÁTKA