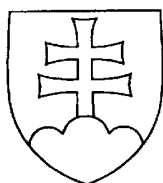


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

1204-2002

- (22) Dátum podania prihlášky: **8. 2. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/514 002**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 2. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IB01/00153**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/62736**

(13) Druh dokumentu: **A3**

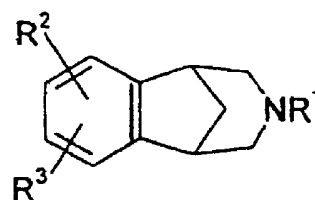
(51) Int. Cl.⁷ :

C07D221/22,
C07D471/08,
C07D498/08,
C07D513/08,
A61K 31/435
/(C07D471/08,
C07D221:00,
C07D209:00)
(C07D498/08,
C07D261:00,
C07D221:00)
(C07D513/08,
C07D277:00,
C07D221:00)

- (71) Prihlasovateľ: **PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;**
(72) Pôvodca: **Brooks Paige Roanne Palmer, Groton, CT, US;**
Coe Jotham Wadsworth, Groton, CT, US;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Azapolycyklické zlúčeniny s anelovanou arylskupinou**

- (57) Anotácia:
Azapolycyklické zlúčeniny s anelovanou arylskupinou všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné soli; medzi produkty na ich syntézu a farmaceutické kompozície na báze zlúčenín všeobecného vzorca (I).



(I)

SK 1204-2002 A3

Azapolycyklické zlúčeniny s anelovanou arylskupinou

Oblasť techniky

Vynález sa týka azapolycyklických zlúčenín s anelovanou arylskupinou, konkrétne zlúčenín všeobecného vzorca I uvedeného ďalej. Tieto zlúčeniny sa viažu k neuronálnym acetylcholinovým receptorovým miestam špecifickým pre nikotín a sú užitočné pri modulácii cholínergickej funkcie. Také zlúčeniny sú užitočné pri liečení zápalovej choroby čriev (ktorej neobmedzujúcim príkladom je ulcerózna kolitída, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndrómu dráždivého čreva, spastickej dystónie, chronickej bolesti, akútnej bolesti, celiakálnej sprue, pouchitídy, vazokonstrikcie, úzkosti, panickej poruchy, depresie, bipolárnej poruchy, autizmu, porúch spánku, syndrómu "jet-lag", amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS), kognitívnej dysfunkcie, hypertenzie, bulímie, anorexie, obezity, srdcových arytmií, nadmernej sekrécie žalúdočnej kyseliny, vredov, feochromocytómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, závislosti od chemických látok a návyku na nich (napríklad závislosti od nikotínu a/alebo tabakových výrobkov, alkoholu, benzodiazepínov, barbiturátov, opiátov alebo kokaínu alebo návyku na nich), bolesti hlavy, migrény, mŕtvice, traumatického poškodenia mozgu (TBI), obsedantne-kompulzívnej poruchy, psychózy, Huntingtonovej chorey, tardívnej dyskinezy, hyperkinee, dyslexie, schizofrénie, multiinfarktovej demencie, poklesu kognitívnych schopností spojeného s vekom, epilepsie, vrátane epilepsie s absenciou a petit maly, senilnej demencie Alzheimerovho typu (AD), Parkinsonovej choroby (PD), poruchy pozornosti spojenej s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettovho syndrómu.

Zlúčeniny podľa vynálezu je tiež možné používať v kombinácii s antidepresívami, ako napríklad tricyklickými

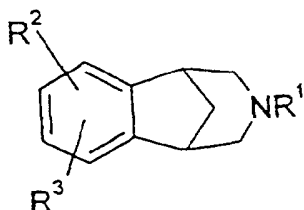
antidepresívami alebo antidepresívami, ktoré inhibujú spätné vychytávanie serotonínu (SRI), za účelom liečenia ako kognitívneho úpadku, tak i depresie, ktoré sú spojené s AD, PD, mŕtvicou, Huntingtonovou choreou alebo traumatickým poškodením mozgu (TBI); v kombinácii s muskarínovými agonistami, za účelom stimulácie ako centrálnych muskarínových, tak i centrálnych nikotínových receptorov, napríklad pri liečení ALS, kognitívnych dysfunkcií, kognitívneho úpadku spojeného s vekom, AD, PD, mŕtvice, Huntingtonovej chorey a TBI; v kombinácii s neurotrofnými faktormi, ako je NGF, za účelom maximalizácie zvýšenia cholínergie, napríklad pri liečení ALS, kognitívnych dysfunkcií, kognitívneho úpadku spojeného s vekom, AD, PD, mŕtvice, Huntingtonovej chorey a TBI; alebo v kombinácii s činidlami, ktoré spomaľujú alebo zastavujú AD, ako sú látky podporujúce kognitívne funkcie, inhibítory amyloidnej agregácie, inhibítory sekretázy, inhibítory tau kinázy, neuronálne protizápalové činidlá a terapia estrogénového typu.

Doterajší stav techniky

Iné zlúčeniny, ktoré sa viažu k neuronálnym miestam nikotínového receptora, sú uvedené v US patentovej prihláške 08/963 852, podanej 4. novembra 1997, rovnakého majiteľa. Táto prihláška je tu citovaná náhradou za prenesenie celého jej obsahu do tohto textu.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú azapolycyklické zlúčeniny s anelovanou arylskupinou všeobecného vzorca I



(I)

kde

- R^1 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, benzylskupinu, $XC(=O)R^{13}$ alebo $-CH_2CH_2-O-$ alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;
- R^2 a R^3 sú nezávisle zvolené zo súboru skladajúceho sa z vodíka, alkenylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, halogénu, kyanoskupiny, skupiny $-SO_q-$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, kde q predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, alkylamino- s 1 až 6 atómami uhlíka, $(alkyl)_2$ amino- s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, aryl- alkyl- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo arylalkyl-O- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde arylová časť je zvolená z fenylskupiny a naftylskupiny, heteroarylalkyl- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteroarylalkyl-O- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde heteroarylová časť je zvolená z päť- až sedemčlenných aromatických kruhov obsahujúcich 1 až 4 heteroatómy zvolené z kyslíka, dusíka a síry, a X^2 -alkyl- s 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a X^2 -alkoxyalkyl- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde X^2 chýba alebo X^2 predstavuje alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo $(alkyl)_2$ aminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, pričom alkylový zvyšok s 0 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyalkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti

skupiny X^2 -alkyl- s 0 až 6 atómami uhlíka a X^2 -alkoxyalkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti obsahuje aspoň jeden atóm uhlíka, a pričom 1 až 3 atómy uhlíka uvedeného alkylového zvyšku s 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo alkoxyalkylového zvyšku s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti sú prípadne nahradené atómom kyslíka, dusíka alebo síry, pričom však ktoréhokoľvek dva také heteroatómy musia byť oddelené aspoň dvoma atómami uhlíka a pričom ktoréhokoľvek z alkylovových častí uvedeného alkylového zvyšku s 0 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyalkylového zvyšku s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti je prípadne substituovaná 2 až 7 atómami fluóru, a pričom jeden z atómov uhlíka každej z alkylových častí uvedenej arylalkylskupiny s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteroarylalkylskupiny s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti je prípadne nahradený atómom kyslíka, dusíka alebo síry, pričom každá z hore uvedených arylových a heteroarylových skupín je prípadne substituovaná jedným substituentom alebo väčším počtom substituentov, prednostne 0 až 2 substituentmi, nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 1 až 7 atómami fluóru, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 2 až 7 atómami fluóru, halogénu (napríklad chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), alkenylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, nitro skupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alky-

lových častí a skupiny $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ a $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$; alebo

R^2 a R^3 dohromady s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria štvor- až sedemčlenný monocyklický, alebo desať- až štrnásťčlenný bicyklický karbocyklický kruh, ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený, pričom 1 až 3 neanelované atómy uhlíka monocyklického kruhu a 1 až 5 atómov uhlíka bicyklického kruhu, ktoré nie sú súčasťou benzokruhu znázorneného vo všeobecnom vzorci I, sú prípadne a nezávisle nahradené dusíkom, kyslíkom alebo sírou a uvedený monocyklický alebo bicyklický kruh je prípadne substituovaný jedným substituentom alebo väčším počtom substituentov, prednostne 0 až 2 substituentmi v prípade monocyklických kruhov, a 0 až 3 substituentmi v prípade bicyklického kruhu, ktoré sú nezávisle zvolené z alkylskupiny s 0 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde celkový počet atómov uhlíka neprekračuje 6 a kde ktorákoľvek z alkylových častí je prípadne substituovaná 1 až 7 atómami fluóru; nitroskupiny, oxoskupiny, kyanoskupiny, halogénu, alkenylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ a $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^{13} je každý nezávisle zvolený z vodíka a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo R^5 a R^6 , alebo R^7 a R^8 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria pyrrolidínový, piperidínový, morfolínový, azetidínový,

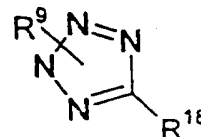
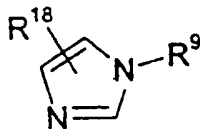
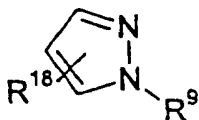
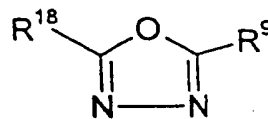
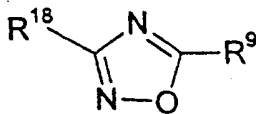
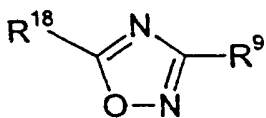
piperazínový, -N-alkylpiperazínový kruh s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo tiomorfolínový kruh alebo tiomorfolínový kruh, v ktorom je kruhový atóm síry nahradený sulfinylskupinou alebo sulfonylskupinou; a

X predstavuje nezávisle alkylénskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

pričom (a) aspoň jeden z R^1 , R^2 a R^3 musí byť odlišný od vodíka, a (b) keď R^2 a R^3 predstavujú vodík, R^1 nemôže predstavovať vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka;

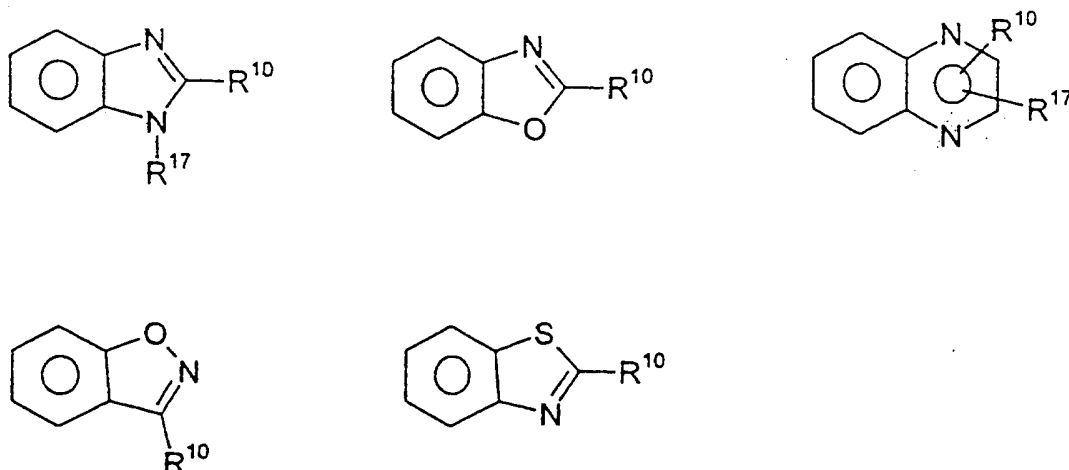
a farmaceuticky vhodné soli takých zlúčenín.

Ako príklady heteroarylskupín, ktoré prichádzajú do úvahy ako význam každého z R^2 a R^3 , je možné uviesť tienyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, tiazolyl-, tetrazolyl-, izotiazolyl-, triazolyl-, imidazolyl-, tetrazolyl-, pyrolylskupinu a skupiny nasledujúcich vzorcov



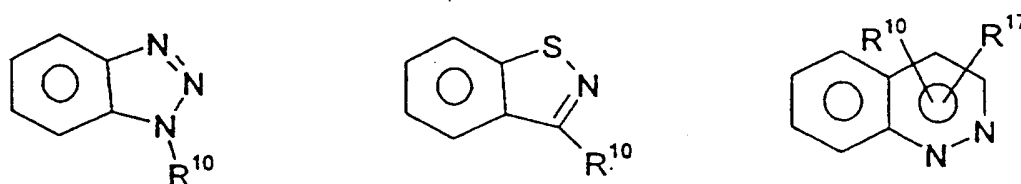
kde jeden z R^9 a R^{10} predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a druhý predstavuje väzbu k benzokruhu znázornenému vo všeobecnom vzorci I.

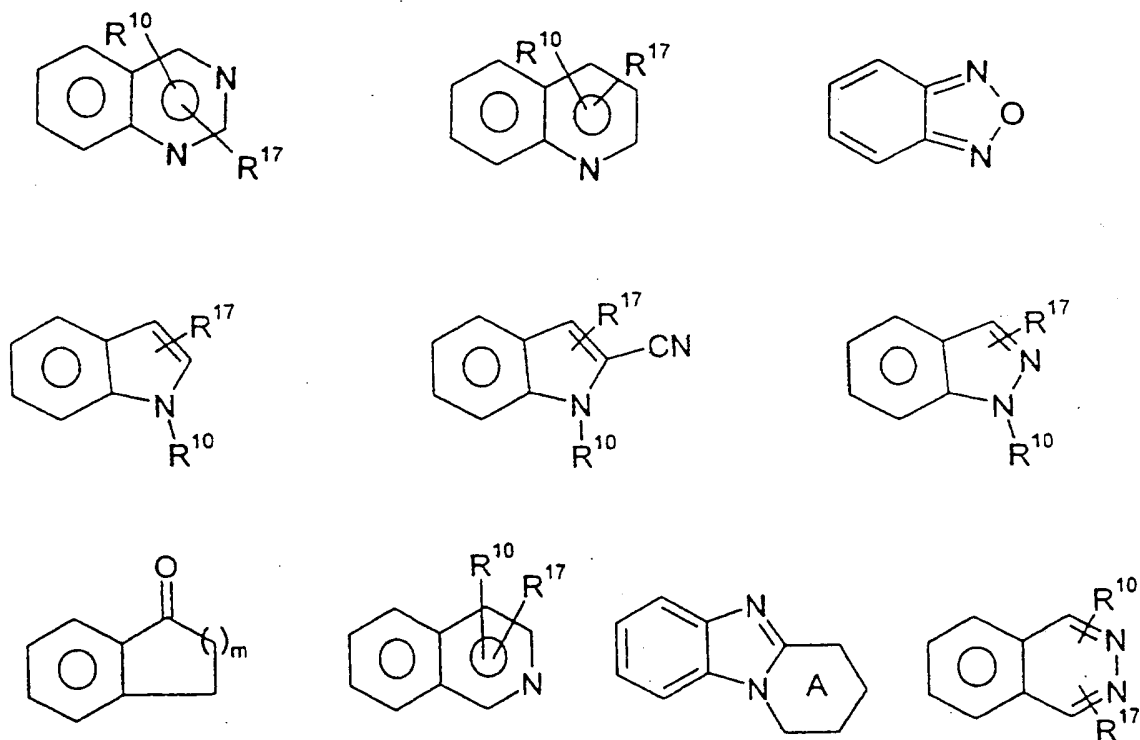
Ako príklady zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhom znázorneným vo všeobecnom vzorci I tvoria bicyklický kruhový systém zvolený z



kde R^{10} a R^{17} sú nezávisle zvolené z vodíka, alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde celkový počet atómov uhlíka neprekračuje 6 a kde ktorákoľvek z alkylových častí je prípadne substituovaná 1 až 7 atómami fluóru; nitroskupiny, kyanoskupiny, halogénu, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, (alkyl)₂-aminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, fenylskupiny a monocyklickej heteroarylskupiny, kde heteroaryl má význam uvedený hore v definícii R^2 a R^3 pri všeobecnom vzorci I; a ich farmaceuticky vhodné soli.

Iným rozpracovaním tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhom znázorneným vo všeobecnom vzorci I tvoria bicyklický alebo tricyklický kruhový systém zvolený z





kde R¹⁰ a R¹⁷ majú hore uvedený význam a m predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, a jeden z atómov uhlíka kruhu A je prípadne nahradený kyslíkom alebo skupinou N-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka; a ich farmaceuticky vhodné soli.

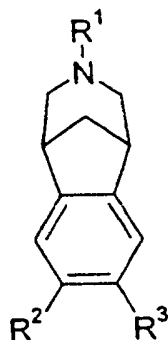
Iným rozpracovaním tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R² ani R³ nie je pripojený k benzokruhu znázornenému vo všeobecnom vzorci I cez atóm kyslíka; a ich farmaceuticky vhodné soli.

Iným rozpracovaním tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R² a R³ spolu s benzokruhom znázorneným vo všeobecnom vzorci I netvoria bicyklický alebo tri-cyklický kruhový systém.

Iným rozpracovaním tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde jeden alebo každý z R² a R³ predstavuje skupinu -C(=O)R¹³, kde R¹³ predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka. Ďalším rozpracovaním tohto vynálezu

sú zlúčeniny všeobecného vzorca I kde jeden alebo každý z R^2 a R^3 predstavuje skupinu $-C(=O)R^{13}$, kde R^{13} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka prípadne substituovanú 1 až 7 atómami fluóru. Iným rozpracovaním sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde jeden z R^2 a R^3 predstavuje skupinu CF_3 , fluór, kyanoskupinu, alkynylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu C_2F_5 .

Iným rozpracovaním tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I zodpovedajúce nasledujúcemu všeobecnému vzorcu



kde R^1 má hore uvedený význam; a R^2 a R^3 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú 1 až 7 atómami fluóru, $-C(=O)$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, $-O$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo halogén;

pričom R^2 a R^3 nemôžu obidva predstavovať vodík, keď R^1 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka.

Ako príklady konkrétnych zlúčenín všeobecného vzorca I je možné uviesť nasledujúce zlúčeniny, pričom v prípade, že tieto zlúčeniny obsahujú centrá asymetrie, môžu zahŕňať racemickú zmes alebo individuálny enantiomér:

5,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-
-trien-6-on;

6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
2,(10),3,6,8-tetraén;

2-fluór-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-5-yl)benzamid;

6-metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

7-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6,7-dimetyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

6,7-dimetyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

14-metyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraén;

6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraén;

7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2,4(8),6,9-tetraén;

4-metyl-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-y]-
-acetamid;

4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

4,5-difluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

3-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;

4,5-dichlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

N⁴,N⁴-dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién-4-sulfónamid;

4-(1-pyrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trién;

1-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-1-etanón;

3-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;

4-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;

3-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid;

4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

6-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

7-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

7-etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

8-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

6-chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

6-metoxi-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

6-chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

6-chlór-3-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Ako neobmedzujúce príklady zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť:

6-metyl-5,7-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,8-trién;

6-metyl-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,8-trién;

5,7-dimetyl-6-oxo-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,8-trién;

5,7-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,8-trién;

5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,8-trién;

6-oxo-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,8-trién;

6-metyl-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

7-dimetylamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

6,7-dioxo-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
2(11),3,9-trién;

5,8-dimetyl-6,7-dioxo-5,8,14-triazatetracyklo-
[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,9-trién;

5-oxa-7-metyl-6-oxo-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
-pentadeka-2(10),3,8-trién;

5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

4-etynyl-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

5-etynyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

4-etynyl-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-fluór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-chlór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

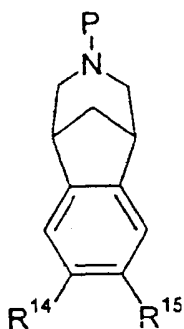
5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

4-etynyl-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

4,5-bistrifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

a ich farmaceuticky vhodné soli. Ďalšie rozpracovania vynálezu predstavujú hydrochloridové soli hore uvedených zlúčenín.

Ďalej sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca



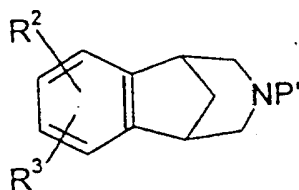
kde

P predstavuje vodík, metylskupinu, skupinu COOR^{16} , kde R^{16} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alylskupinu, 2,2,2-trichlóretylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, kde R^5 a R^6 majú význam uvedený hore pri všeobecnom vzorci I; $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 atómami halogénu, prednostne 1 až 3 atómami fluóru alebo chlóru; benzylskupinu alebo terc-butoxykarbonylskupinu (t-Boc); a

R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené zo súboru skladajúceho sa z vodíka, alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 1 až 7 atómami fluóru; skupiny $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, skupiny $-\text{O}$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka a halogénu; pričom R^{14} a R^{15} nemôžu obidva predstavovať atóm vodíka, keď P predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka.

Tieto zlúčeniny sú užitočné ako medziprodukty pri syntéze zlúčenín všeobecného vzorca I.

Predmetom vynálezu sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I'



(I')

kde

R² a R³ majú význam uvedený hore; a

P' predstavuje skupinu COOR¹⁶, kde R¹⁶ predstavuje alylskupinu, 2,2,2-trichlóretylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; skupinu -C(=O)NR⁵R⁶, kde R⁵ a R⁶ majú význam uvedený hore; -C(=O)H, -C(=O)-alkyl, ktorej alkylová časť obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka je prípadne substituovaná 1 až 3 atómami halogénu, prednostne 1 až 3 atómami fluóru alebo chlóru; benzylskupinu alebo terc-butoxykarbonylskupinu (t-Boc).

Pod pojmom "halogén" sa rozumie fluór, chlór, bróm a jód, pokiaľ to nie je uvedené inak.

Do rozsahu pojmu "alkyl" spadajú alkylskupiny s reťazcom priamym, a v prípade dostatočného počtu atómov uhlíka, tiež rozvetveným a cyklickým.

Pod pojmom "alkoxy" sa rozumie skupina vzorca -O-alkyl alebo alkyl-O-, kde "alkyl" má hore uvedený význam.

Pod pojmom "alkylén" sa rozumie alkylový zvyšok s dvoma dostupnými väzbovými miestami (tzn. -alkyl-), kde "alkyl" má hore uvedený význam.

Pod pojmom "jeden substituent alebo väčší počet substituentov" sa rozumie jeden substituent až maximálne možný

počet substituentov, ktorý je daný počtom dostupných väzbových miest.

Pod pojmom "liečenie" sa rozumie reverzovanie, aleviácia, zastavenie progresie alebo prevencia poruchy alebo stavu alebo jedného alebo väčšieho počtu zo symptómov takých porúch alebo stavov, ku ktorým sa tento pojem vzťahuje.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať optické centrá, a preto sa môžu vyskytovať v rôznych enantiomérnych konfiguráciách. Predmetom tohto vynálezu sú všetky enantioméry, diastereoméry a iné stereoizoméry takých zlúčenín všeobecného vzorca I, ako tiež ich racemické a iné zmesi.

Ako osobitne prednostné enantioméry podľa vynálezu je možné uviesť:

(+)-5,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on;

(+)-6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,(10),3,6,8-tetraén;

(+)-2-fluór-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-5-yl)benzamid;

(+)-6-metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6,7-dimetyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2,4(8),6,9-tetraén;

(+)-4-metyl-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

- (+)-4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl]-
-acetamid;
- (+)-4-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-3-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;
- (+)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;
- (+)-N⁴,N⁴-dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién-4-sulfónamid;
- (+)-4-(1-pyrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-1-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-1-etanón;
- (+)-3-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;
- (+)-4-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;
- (+)-3-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid;
- (+)-4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-6-metyl-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,8-trién;

(+)-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

(+)-6-metyl-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-7-dimetylamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-5-oxa-7-metyl-6-oxo-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,8-trién;

(+)-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etynyl-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-etynyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etynyl-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-fluór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-chlór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etynyl-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién;

(+)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-7-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-7-etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-8-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

(+)-6-chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-metoxý-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

(+)-6-chlór-3-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Ako iné prednostné enantioméry zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť:

(-)-5,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on;

(-)-6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,(10),3,6,8-tetraén;

(-)-2-fluór-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-5-yl)benzamid;

(-)-6-metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6,7-dimetyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2,4(8),6,9-tetraén;

(-)-4-metyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-y]-
-acetamid;

(-)-4-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-3-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

(-)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;

(-)-N⁴,N⁴-dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-sulfónamid;

(-)-4-(1-pyrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-1-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-etanón;

(-)-3-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-3-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid;

(-)-4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-6-metyl-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

(-)-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

(-)-6-metyl-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-7-dimetylamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-5-oxa-7-metyl-6-oxo-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,8-trién;

(-)-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-4-etynyl-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-5-etynyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-4-etynyl-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-fluór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-chlór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-4-etynyl-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-6-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-7-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-7-etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-8-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

(-)-6-chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-6-metoxy-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-6-chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

(-)-6-chlór-3-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Predmetom vynálezu sú ďalej všetky rádioznačené formy zlúčenín všeobecného vzorca I. Prednosť sa venuje rádioznačeným zlúčeninám všeobecného vzorca I, v ktorých je rádioaktívna značka zvolená zo súboru skladajúceho sa z ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I a ¹²⁵I. Také rádioznačené zlúčeniny sú užitočné ako skúšobné diagnostické prostriedky pri farmakokinetických štúdiách a väzbových skúškach u zvierat a ľudí.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kompozícia na použitie pri znižovaní závislosti na nikotínu alebo napomáhaní skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku u cicavcov, ako človeka, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ v množstve, ktoré je účinné pri znížení závislosti na nikotínu alebo pri napomáhaní skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku, a farmaceuticky vhodný nosič.

Predmetom vynálezu je ďalej spôsob znižovania závislosti na nikotínu alebo napomáhania skončenia alebo zníženia užívania tabaku u cicavcov, ako človeka, ktorého podstata spočíva v tom, že sa takému cicavcovi podáva zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve, ktoré je účinné pri znížení závislosti na nikotínu alebo pri napomáhaní skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku.

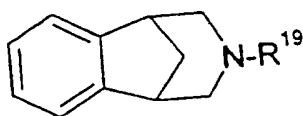
Ďalej je predmetom vynálezu spôsob liečenia poruchy alebo stavu zvoleného zo súboru skladajúceho sa zo zápalovej choroby čriev (ktorej neobmedzujúcim príkladom je ulcerózna kolitída, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndrómu dráždivého čreva, spastickej dystónie, chronickej bolesti, akútnej bolesti, celiakálnej sprue, pouchitídy, vazokonstrikcie, úzkosti, panickej poruchy, depresie, bipolárnej poruchy, autizmu, porúch spánku, syndrómu "jet-lag", amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS), kognitívnej dysfunkcie, hypertenzie, bulímie, anorexie, obezity, srdcových arytmií, nadmernej sekrécie žalúdočnej kyseliny, vredov, feochromocytómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, závislosti od chemických látok a návyku na nich (napríklad závislosti od nikotínu a/alebo tabakových výrobkov, alkoholu, benzodiazepínov, barbiturátov, opiátov alebo kokaínu alebo návyku na nich), bolesti hlavy, mŕtvice, traumatického poškodenia mozgu (TBI), obsedantne-kompulzívnej poruchy (OCD), psychózy, Huntingtonovej chorey, tardívnej dyskinézy, hy-

perkinézy, dyslexie, schizofrénie, multiinfarktovej demencie, kognitívneho ochabnutia spojeného s vekom, epilepsie, vrátane epilepsie s absenciou a petit maly, senilnej demencie Alzheimerovho typu (AD), Parkinsonovej choroby (PD), nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettovho syndrómu u cicavca, pri ktorom sa cicavcovi, ktorý také liečenie potrebuje podáva zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve, ktoré je účinné pri liečení takej poruchy alebo stavu.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kompozícia na liečenie poruchy alebo stavu zvoleného zo súboru skladajúceho sa zo zápalovej choroby čriev (ktorej neobmedzujúcim príkladom je ulcerózna kolitída, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndrómu dráždivého čreva, spastickej dystónie, chronickej bolesti, akútnej bolesti, celiakálnej sprue, pouchitídy, vazokonstrikcie, úzkosti, panickej poruchy, depresie, bipolárnej poruchy, autizmu, porúch spánku, syndrómu "jet-lag", amyotrofickéj laterálnej sklerózy (ALS), kognitívnej dysfunkcie, hypertenzie, bulímie, anorexie, obezity, srdcových arytmií, nadmernej sekrécie žalúdočnej kyseliny, vredov, feochromocytómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, závislosti od chemických látok a návyku na nich (napríklad závislosti od nikotínu a/alebo tabakových výrobkov, alkoholu, benzodiazepínov, barbiturátov, opiátov alebo kokaínu alebo návyku na nich), bolesti hlavy, mŕtvice, traumatického poškodenia mozgu (TBI), obsedantne-kompulzívnej poruchy (OCD), psychózy, Huntingtonovej chorey, tardívnej dyskinézy, hyperkinézy, dyslexie, schizofrénie, multiinfarktovej demencie, kognitívneho ochabnutia spojeného s vekom, epilepsie, vrátane epilepsie s absenciou a petit maly, senilnej demencie Alzheimerovho typu (AD), Parkinsonovej choroby (PD), nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettovho syndrómu u cicavca, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu vše-

obecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ, a farmaceuticky vhodný nosič.

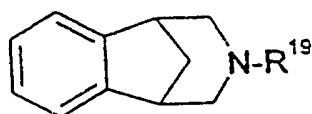
Predmetom vynálezu je ďalej spôsob znižovania závislosti od nikotínu alebo napomáhania skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku u cicavcov, ako človeka, ktorého podstata spočíva v tom, že sa takému cicavcovi podáva zlúčenina vzorca



kde R¹⁹ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve, ktoré je účinné pri znížení závislosti od nikotínu alebo pri napomáhaní skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob liečenia poruchy alebo stavu zvoleného zo súboru skladajúceho sa zo zápalovej choroby čriev (ktorej neobmedzujúcim príkladom je ulcerózna kolitída, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndrómu dráždivého čreva, spastickej dystónie, chronickej bolesti, akútnej bolesti, celiakálnej sprue, pouchitídy, vazokonstrikcie, úzkosti, panicky poruchy, depresie, bipolárnej poruchy, autizmu, porúch spánku, syndrómu "jet-lag", amyotrofickéj laterálnej sklerózy (ALS), kognitívnej dysfunkcie, hypertenzie, bulímie, anorexie, obezity, srdcových arytmií, nadmernej sekrécie žalúdočnej kyseliny, vredov, feochromocytómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, závislosti od chemických látok a návyku na nich (napríklad závislosti od nikotínu a/alebo tabakových výrobkov, alkoholu, benzodiazepínov, barbiturátov, opiátov alebo kokaínu alebo návyku na nich), bolesti hlavy, migrény, mŕtvice, traumatického poškodenia mozgu (TBI), obsedantne-kompulzívnej poruchy (OCD), psychózy, Huntingtonovej chorey, tardívnej dyskinezy,

hyperkinézy, dyslexie, schizofrénie, multiinfarktovej demencie, kognitívneho ochabnutia spojeného s vekom, epilepsie, vrátane epilepsie s absenciou a petit maly, senilnej demencie Alzheimerovho typu (AD), Parkinsonovej choroby (PD), nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettovho syndrómu u cicavca, pri ktorom sa cicavcovi, ktorý také liečenie potrebuje podáva zlúčenina vzorca

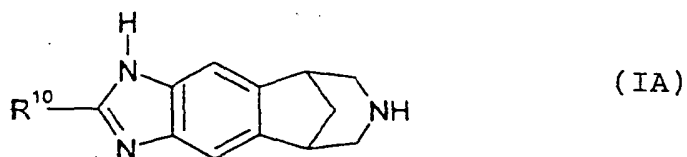


kde R^{19} má hore uvedený význam, alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve, ktoré je účinné pri liečení takej poruchy alebo stavu.

Predmetom vynálezu sú tiež farmaceuticky vhodné adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I s kyselinami. Ako príklady farmaceuticky vhodných adičných solí zlúčenín všeobecného vzorca I s kyselinami je možné uviesť soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou p-toluénsulfónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantárovou, kyselinou salicylovou, kyselinou šťaveľovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou vínnoú, kyselinou jablčnou, kyselinou di-p-toluoylvínnoú a kyselinou mandľovou, ako tiež soli vznikajúce s inými kyselinami, o ktorých je odborníkom v tomto odbore známe, že tvoria farmaceuticky vhodné adičné soli s bázickými zlúčeninami. Ako iné možné adičné soli s kyselinami je teda možné uviesť napríklad soli obsahujúce farmaceuticky vhodné anióny, ako sú hydrojodidové, nitrátové, sulfátové, hydrogensulfátové, fosfátové, hydrogenfosfátové, acetátové, laktátové, glukonátové, sacharátové, benzoátové, metánsulfonátové, etánsulfonátové, benzénsulfo-

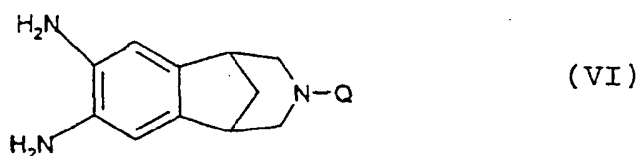
nátové a pamoátové (tzn. 1,1'-metylén-bis(2-hydroxy-3-naftoátové)) soli.

Predmetom vynálezu sú tiež spôsoby výroby nových zlúčenín všeobecného vzorca I. Predmetom vynálezu je teda spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IA



kde R^{10} má hore uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa

(i) stupeň, v ktorom sa zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde Q predstavuje chrániacu skupinu dusíka, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIIB

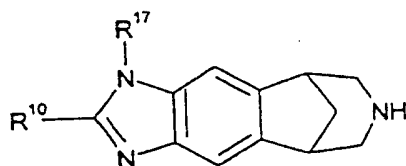


kde R^{20} a R^{21} predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, a R^{10} má hore uvedený význam; a

(ii) stupeň, v ktorom sa odstráni chrániaca skupina Q.

Chrániacu skupinu dusíka Q je možné voliť z vhodných skupín, ktoré sú odborníkom v tomto odbore známe, ako je $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO-alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Tieto skupiny je možné zavádzať a odstraňovať spôsobmi opísanými v T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, New York, USA, 1991). Prednostnou chrániacou skupinou dusíka Q je trifluóracetylskupina alebo terc-butoxykarbonylskupina.

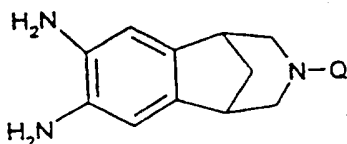
Ďalej je predmetom vynálezu spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IB



(IB)

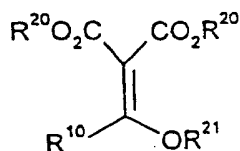
kde R^{10} a R^{17} majú hore uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa

(i) stupeň, v ktorom sa zlúčenina všeobecného vzorca VI



(VI)

kde Q predstavuje chrániacu skupinu dusíka, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIIB



(XXIIB)

kde R^{20} a R^{21} predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, a R^{10} má hore uvedený význam;

(ii) stupeň, v ktorom sa produkt zo stupňa (i) nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca

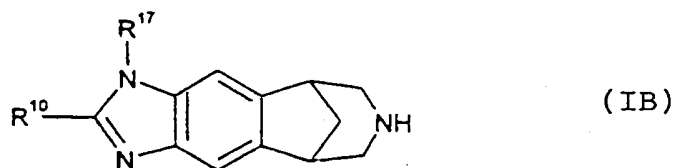


kde R^{17} má hore uvedený význam, a Z predstavuje odstupujúcu skupinu, v prítomnosti bázy; a

(iii) stupeň, v ktorom sa odstráni chrániaca skupina Q.

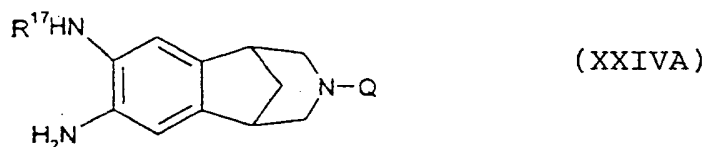
Pri tomto spôsobe výroby zlúčenín všeobecného vzorca IB je prednostne odstupujúca skupina zvolená zo súboru skladajúceho sa z halogénu, halogénsulfonátovej skupiny, metánsulfonátovej skupiny a p-toluénsulfonátovej skupiny, a bázou je prednostne hydrid, hydroxid alebo uhličitan alkalického kovu. Chrániacou skupinou Q je prednostne trifluóracetyl-skupina alebo terc-butoxykarbonylskupina.

Predmetom vynálezu je tiež ďalší spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IB



kde R^{10} a R^{17} majú hore uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa

(i) stupeň, v ktorom sa zlúčenina všeobecného vzorca XXIIIA



kde Q predstavuje chrániacu skupinu dusíka Q, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIIB

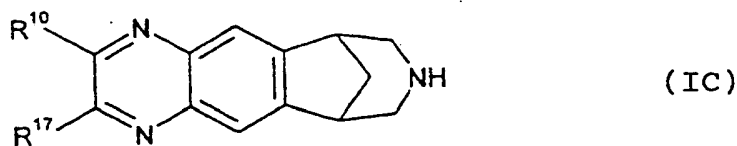


kde R²⁰ a R²¹ predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, a R¹⁰ má hore uvedený význam; a

(ii) stupeň, v ktorom sa odstráni chrániaca skupina Q.

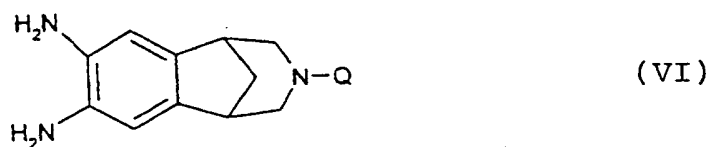
Pri tomto spôsobe výroby zlúčenín všeobecného vzorca IB je chrániacou skupinou Q prednostne trifluóracetylskupina alebo terc-butoxykarbonylskupina.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IC

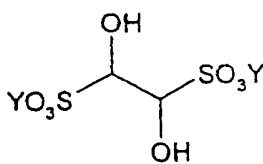


kde R¹⁰ a R¹⁷ majú hore uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa

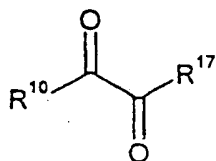
(i) stupeň, v ktorom sa zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde Q predstavuje chrániacu skupinu dusíka Q, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca



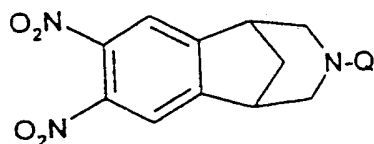
kde Y predstavuje katión alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín; alebo zlúčeninou všeobecného vzorca



kde R¹⁰ a R¹⁷ má hore uvedený význam; a

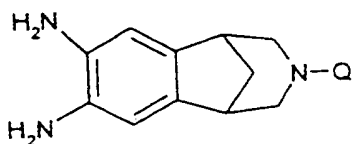
(ii) stupeň, v ktorom sa odstráni chrániaca skupina Q.

Chrániacou skupinou Q je prednostne trifluóracetátová skupina alebo terc-butoxykarbonylskupina. Stupeň (i) sa prednostne uskutočňuje v polárnom rozpúšťadle, výhodnejšie vo vode, tetrahydrofuráne, dimetylformamide, dimetylsulfoxide alebo zmesi vody a ktoréhokoľvek z tetrahydrofuránu, dimetylformamidu a dimetylsulfoxidu. Spôsoby výroby zlúčenín všeobecného vzorca IA, IB a IC navyše prednostne zahŕňajú ďalší stupeň, v ktorom sa redukujú nitroskupiny v zlúčenine všeobecného vzorca IIC



(IIC)

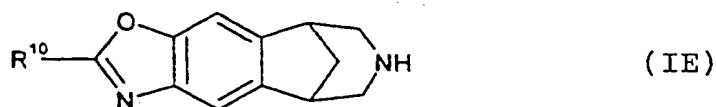
kde Q predstavuje chrániacu skupinu dusíka, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VI



(VI).

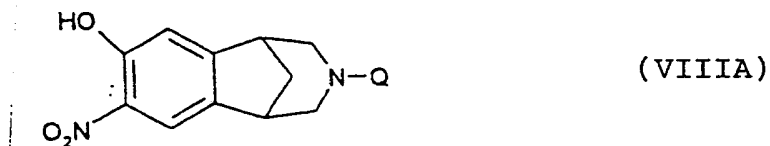
Vo výhodnejšom rozpracovaní sa redukcia vykonáva v prítomnosti plynného vodíka a katalyzátora obsahujúceho paládium. Chrániacou skupinou Q je prednostne trifluóracetyl-skupina alebo terc-butoxykarbonylskupina.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IE



kde R^{10} má hore uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa

(i) stupeň, v ktorom sa redukuje nitroskupina v zlúčenine všeobecného vzorca VIIIA



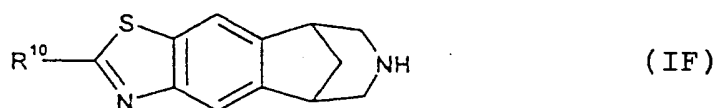
kde Q predstavuje chrániacu skupinu dusíka;

(ii) stupeň, v ktorom sa aminoprodukt nechá reagovať s chloridom kyseliny všeobecného vzorca $R^{10}COCl$ alebo anhydridom kyseliny všeobecného vzorca $(R^{10}CO)_2O$, kde R^{10} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo zlúčeninou všeobecného vzorca $R^{10}C(alkoxy)_3$ s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkoxylových častí; a

(iii) stupeň, v ktorom sa odstráni chrániaca skupina Q.

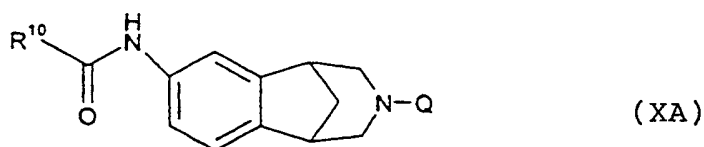
Pri tomto spôsobe výroby zlúčenín všeobecného vzorca IE sa redukcia v stupni (i) prednostne vykonáva hydrogenáciou v prítomnosti katalyzátoru obsahujúceho paládium alebo platínu. Chrániacou skupinou Q je prednostne trifluóracetyl-skupina alebo terc-butoxykarbonylskupina.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IF



kde R^{10} má hore uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa

(i) stupeň, v ktorom sa zlúčenina všeobecného vzorca XA



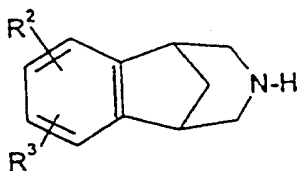
kde R^{10} má hore uvedený význam, a Q predstavuje chrániacu skupinu dusíka, nechá reagovať s Lawessonovým činidlom;

(ii) stupeň, v ktorom sa produkt zo stupňa (i) nechá reagovať s ferokyanidom a hydroxidom sodným; a

(iii) stupeň, v ktorom sa odstráni chrániaca skupina Q.

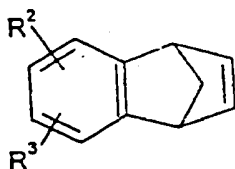
Chrániacou skupinou Q je prednostne trifluóracetyl-skupina alebo terc-butoxykarbonylskupina.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca



kde R² a R³ majú hore uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že zahrňa

(i) stupeň, v ktorom sa zlúčenina všeobecného vzorca XIIIIB



(XIIIIB)

podrobí ozonolyzačným podmienkam;

(ii) stupeň, v ktorom sa čiastočne redukuje ozonidový produkt získaný v stupni (i) na dialdehyd alebo produkt v ekvivalentnom oxidačnom stave;

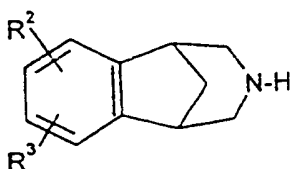
(iii) stupeň, v ktorom sa produkt zo stupňa (ii) nechá reagovať s arylmetylamínom; a

(iv) stupeň, v ktorom sa odstráni arylmetylskupina.

Ozonolytickými podmienkami, ktoré sa používajú, môžu byť ktorékoľvek ozonolytické podmienky známe odborníkom v tomto odbore. Ako prednostné ozonolytické podmienky je možné uviesť ozón v metanole alebo dichlórmetáne, prednostne metanole. Redukcia produktu ozonolýzy alebo ozonidu v stupni (ii) sa prednostne uskutočňuje hydrogenáciou, napríklad v prítomnosti plynného vodíka a katalyzátoru obsahujúceho platínu alebo paládium prípadne na uhlíku/aktívnom uhlí.

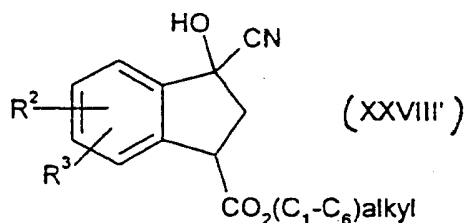
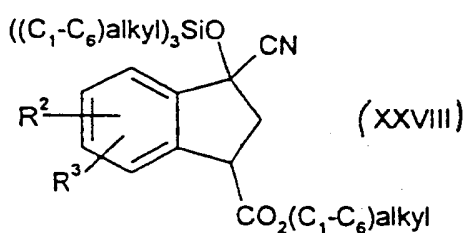
Arylmetylamínom, ktorý sa používa v stupni (iii) je benzylamín, 4-metoxybenzylamín alebo 3,4-dimetoxybenzylamín, prednostne benzylamín. Arylmetylamín sa prednostne pridáva v prítomnosti kyslého katalyzátora, prednostne kyseliny mravčej. Arylmetylskupina sa v stupni (iv) prednostne odstraňuje hydrogenolytickou reakciou vykonávanou napríklad v prítomnosti plynného vodíka a katalyzátora obsahujúceho platínu alebo paládium prípadne na uhlíku/aktívnom uhlí, a v prítomnosti kyslého katalyzátora.

Ďalej je predmetom vynálezu nový spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca



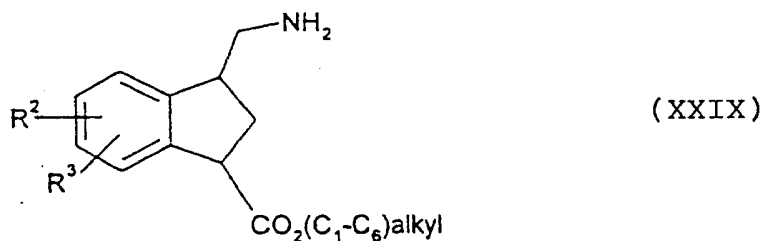
ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa

(i) stupeň, v ktorom sa hydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca XXVIII alebo XXVIII'

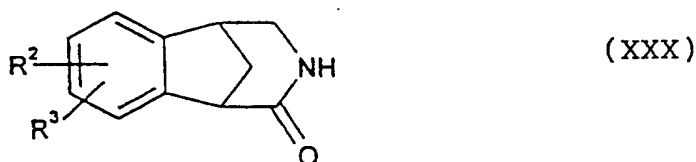


kde R² a R³ majú hore uvedený význam;

(ii) stupeň, v ktorom sa cyklizuje amín-ester všeobecného vzorca XXIX



získaný v stupni (i) za vzniku laktámovej zlúčeniny všeobecného vzorca XXX



a

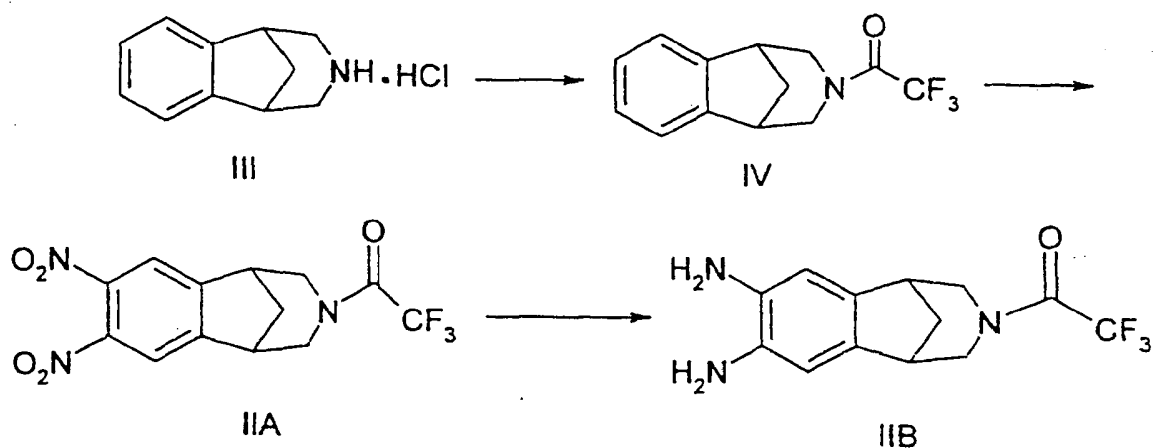
(iii) stupeň, v ktorom sa redukuje karbonylový zvyšok.

Prednostnou východiskovou látkou v stupni (i) je trimetylsilyloxyzlúčenina. Hydrogenácia v stupni (i) sa prednostne vykonáva v prítomnosti katalyzátoru obsahujúceho paládium alebo platinu pod atmosférou plynného vodíka, prednostne v prítomnosti kyslého katalyzátoru. Tvorba laktámu v stupni (ii) sa prednostne vykonáva v prítomnosti bázy, prednostne alkoxyalkalidové zlúčeniny v nevodnom protickom rozpúšťadle, výhodnejšie terc-butoxide sodného v metanole. Redukcia v stupni (iii) sa prednostne vykonáva v prítomnosti borán-tetrahydrofuranového komplexu, diboránu, borán-dimetylsulfidového komplexu, lítiumalumíniumhydridu alebo kombinácie tetrahydroboritanu sodného a fluoridu boritého, výhodnejšie kombinácie tetrahydroboritanu sodného a fluoridu boritého.

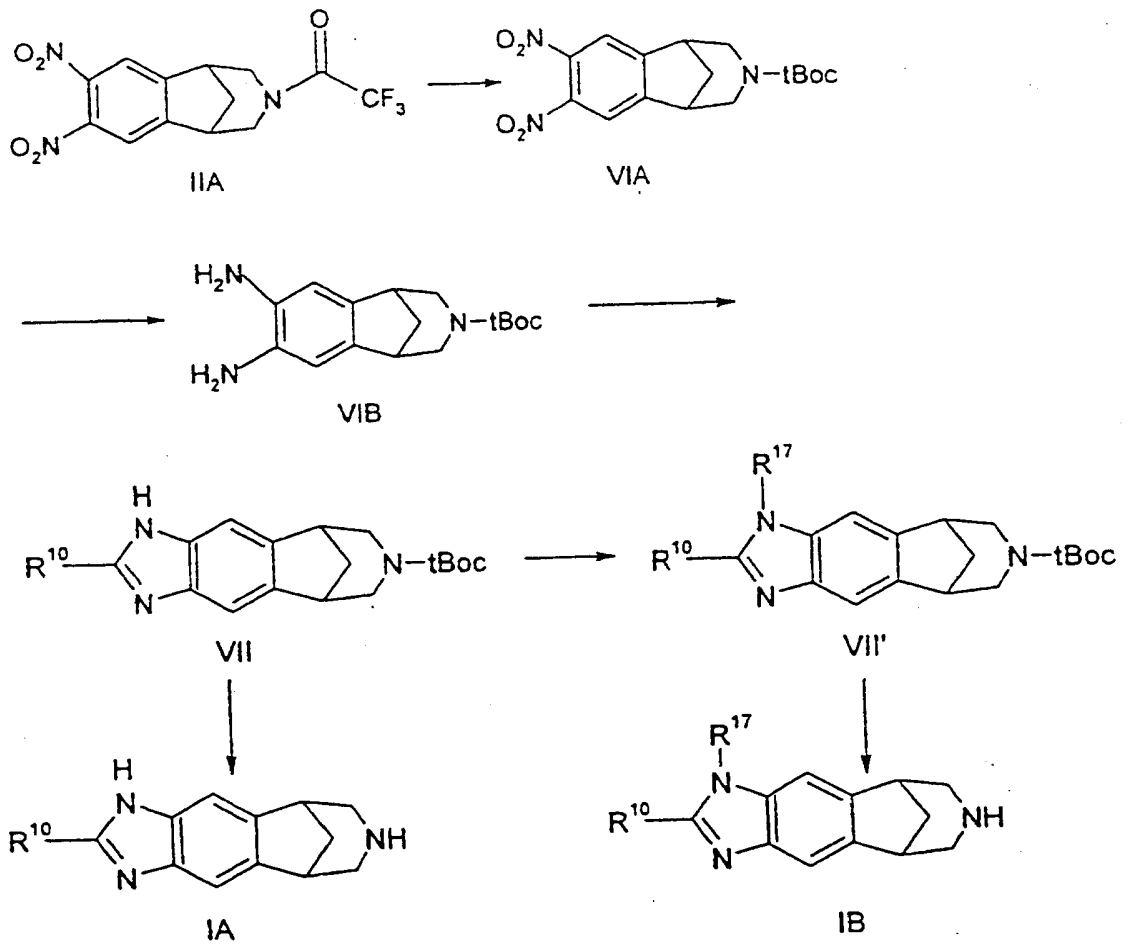
Nasleduje podrobnejší opis vynálezu.

Všeobecné symboly R^1 až R^{19} , m, P, P' a všeobecný vzorec I v nasledujúcich schémach a diskusii majú hore uvedený význam, pokiaľ to nie je uvedené inak. V schémach 1 až 10 sú ilustrované spôsoby syntézy zlúčenín všeobecného vzorca I.

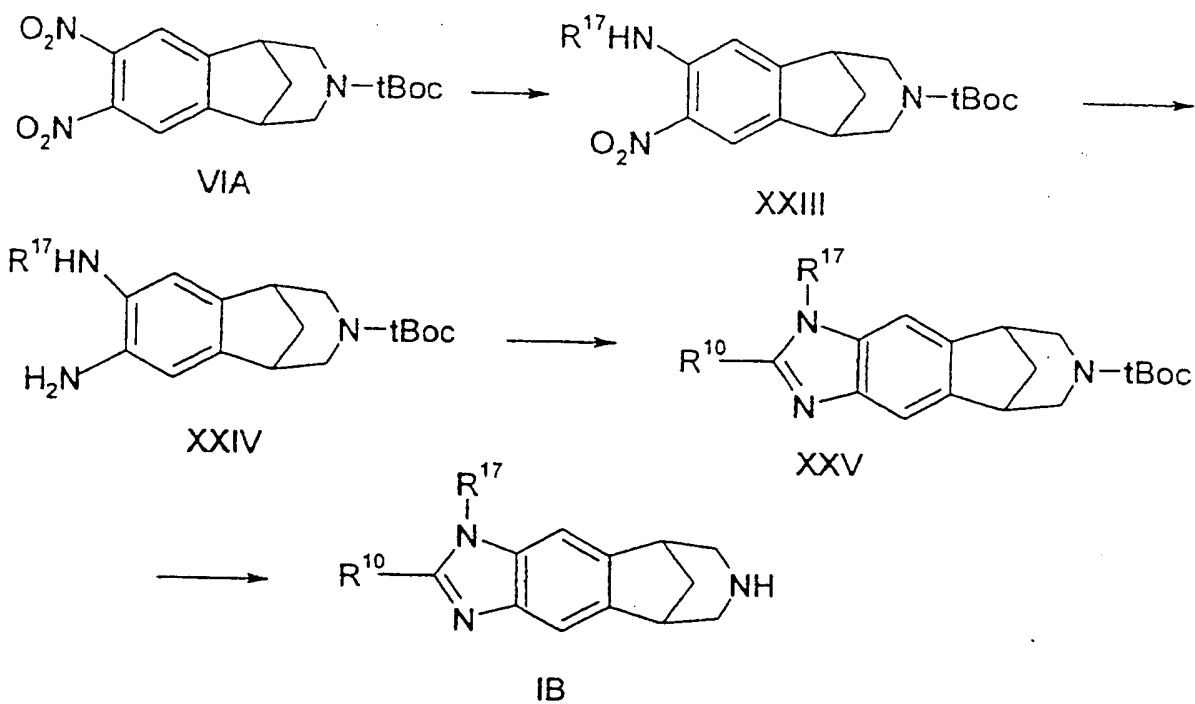
S c h é m a 1



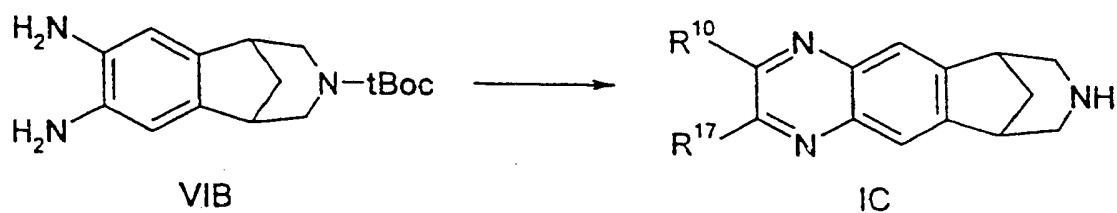
S c h é m a 2



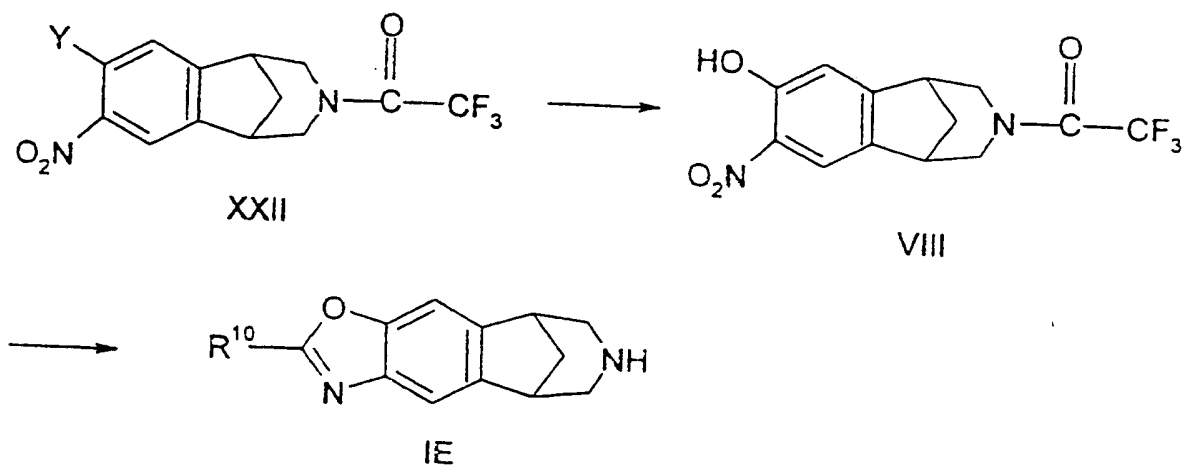
S c h é m a 3



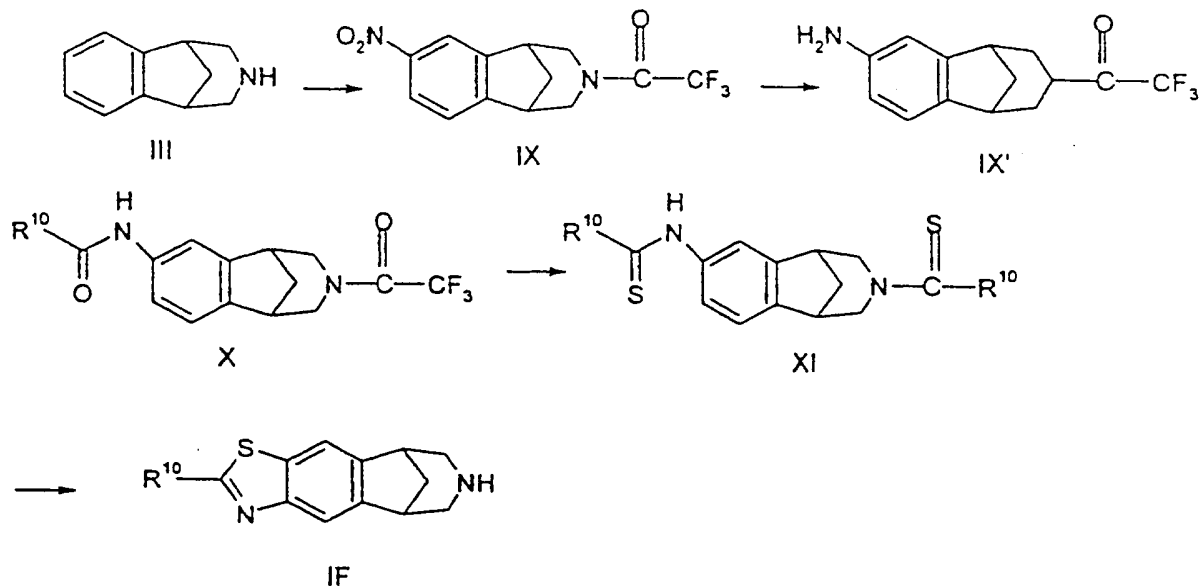
S c h é m a 4



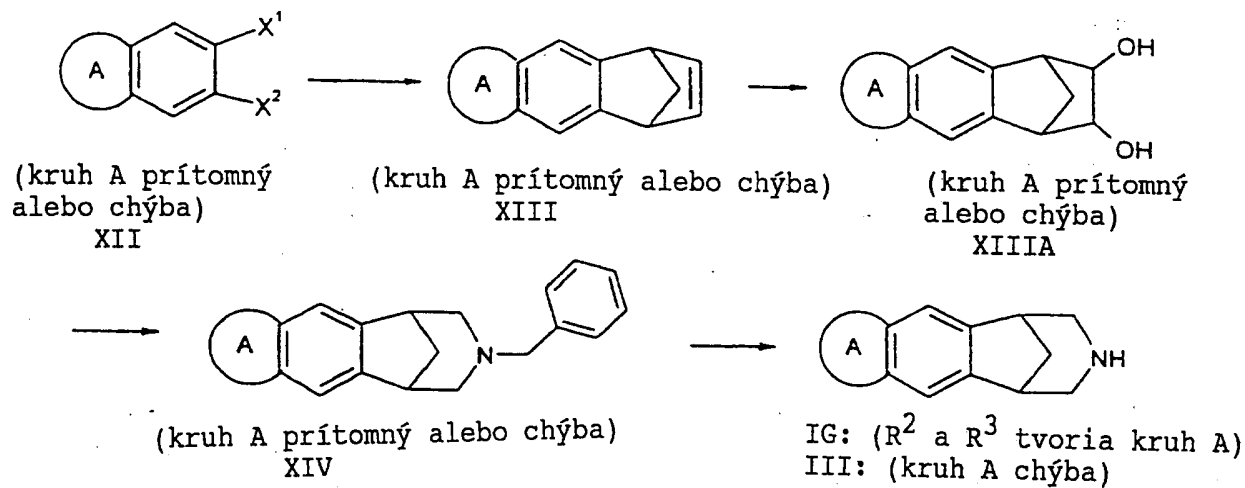
S c h é m a 5



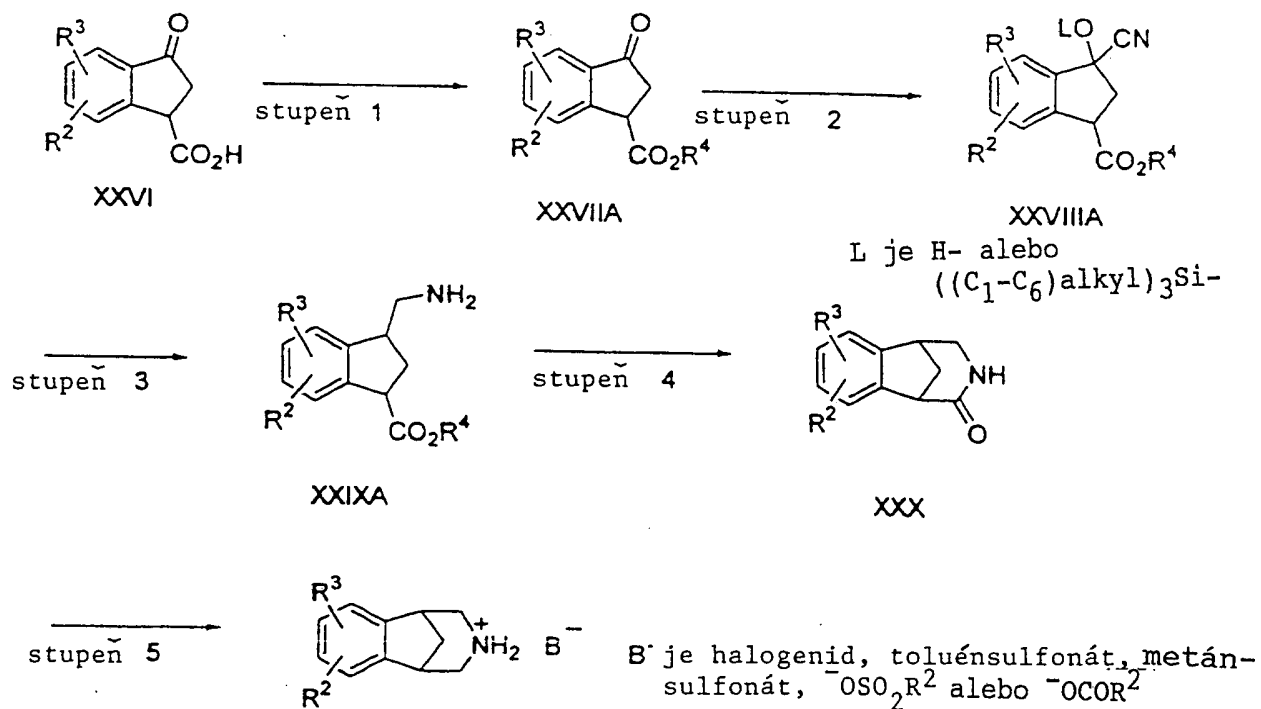
S c h é m a 6



S c h é m a 7

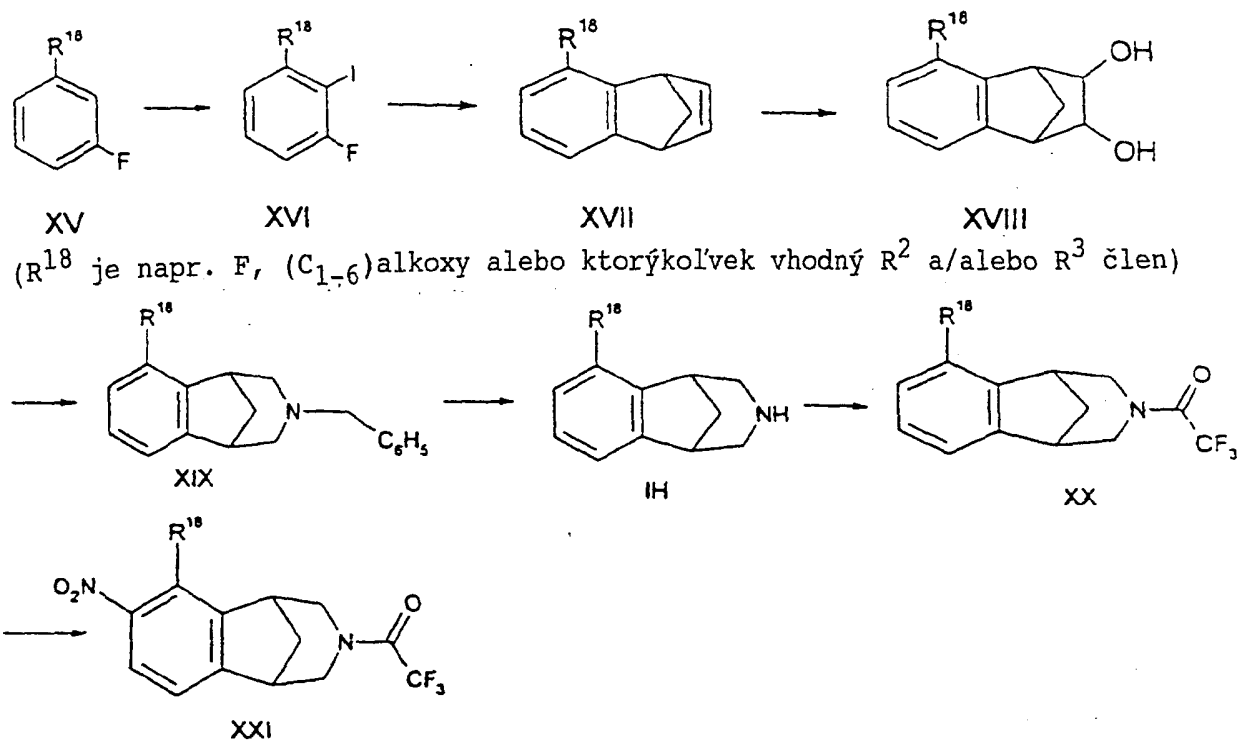


S c h é m a 7 A

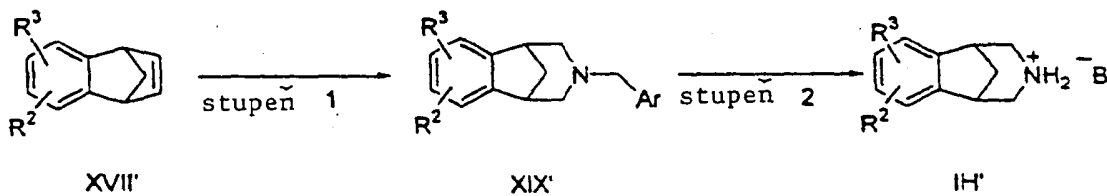


IG' kde R^2 a R^3 tvoria kruh A (pozri schému 7)
III' kde R^2 a R^3 netvoria kruh

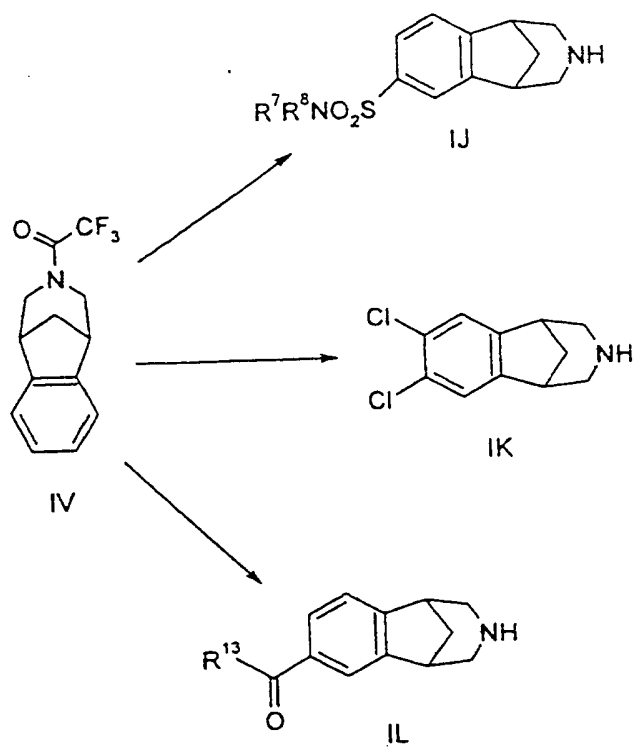
S c h é m a 8



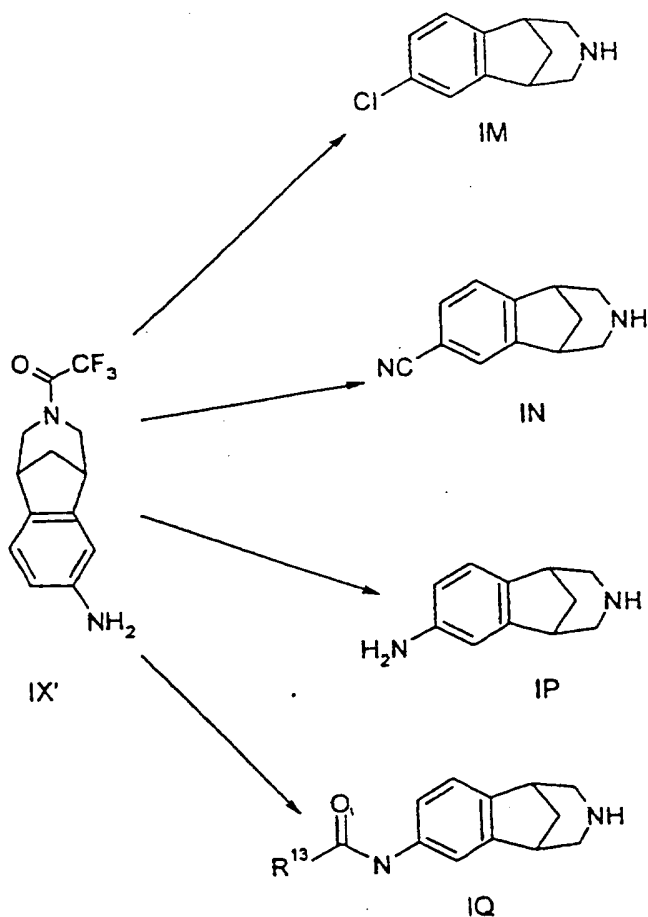
S c h é m a 8 A



S c h é m a 9



S c h é m a 1 0



Pri postupe podľa schémy 1 sa východisková látka všeobecného vzorca III nechá reagovať s anhydridom trifluóroctovej kyseliny v prítomnosti pyridínu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV. Táto reakcia sa zvyčajne vykonáva v metylénchloride pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti.

Zlúčenina všeobecného vzorca IV sa potom premení na dinitroderivát všeobecného vzorca IIA nasledujúcim postupom. Zlúčenina všeobecného vzorca IV sa pridá k zmesi 4 alebo viacerých ekvivalentov trifluórmetánsulfónovej kyseliny (CF₃SO₂OH) a 2 až 3 ekvivalentov kyseliny dusičnej v chlorovanom uhľovodíkovom rozpúšťadle, ako chloroformu, dichlórétáne (DCE) alebo metylénchloride. Výsledná zmes sa

nechá reagovať asi 5 až 24 hodín. Obidve reakcie opísané hore sa zvyčajne uskutočňujú pri teplote v rozmedzí od asi -78 do asi 0°C počas asi 2 hodín, potom sa reakčná zmes nechá počas zostávajúceho času zahriať na teplotu miestnosti.

Redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca IIA pri použití spôsobov dobre známych odborníkom v tomto odbore sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IIB. Táto reakcia sa vykonáva napríklad pri použití vodíka a katalyzátoru obsahujúceho paládium, ako hydroxidu paladnatého alebo paládia na uhliku, v metanole, približne pri teplote miestnosti. Stupne spôsobu podľa schémy 1 je možné tiež realizovať pri použití iných chrániacich skupín dusíka, ako je trifluóracetylskupina, a to skupín, ktoré sú odborníkmi v tomto odbore považované za vhodné. Ako iné vhodné chrániace skupiny dusíka, ktoré je možné používať pri spôsoboch opísaných v tomto dokumente, je možné uviesť $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO-alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Tieto skupiny je možné zavádzať a odstraňovať spôsobmi opísanými v T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, New York, USA, 1991).

Pri postupe podľa schémy 2 sa zlúčenina všeobecného vzorca IIA premení na zodpovedajúcu zlúčeninu, v ktorej je trifluóracetylová chrániaca skupina nahradená chrániacou skupinou t-Boc, všeobecného vzorca VIA tak, že sa najskôr nechá reagovať s hydroxidom alebo uhličitanom alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín alebo hydroxidom alebo uhličitanom amónnym a izolovaný produkt tejto reakcie sa nechá reagovať s diterc-butyldikarbonátom. Hoci sa v tomto prípade využíva skupina t-Boc, je možné použiť iné vhodné chrániace skupiny dusíka, ktoré sú odborníkom v tomto odbore známe. Reakcia s hydroxidom alebo uhličitanom alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín alebo hydroxidom alebo uhličitanom amónnym sa zvyčajne vykonáva vo vodnom alkohole,

dioxáne alebo tetrahydrofuráne (THF) pri teplote od asi teploty miestnosti do asi 70°C, prednostne pri asi 70°C, počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín. Reakcia izolovaného nechráneného amínu alebo adičnej soli takého amínu s kyselinou z hore opísanej reakcie s diterc-butyldikarbonátom sa prednostne uskutočňuje v rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne, dioxáne alebo metylénchloride, pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti. Táto reakcia sa vykonáva prípadne v prítomnosti bázy. Pokiaľ je reaktantom soľ amínu, používa sa báza prednostne. Výslednú zlúčeninu všeobecného vzorca VIA je možné premeniť na zodpovedajúci diaminoderivát všeobecného vzorca VIB pri použití postupu opísaného hore pre premenu dinitrozlúčeniny všeobecného vzorca IIA na zodpovedajúcu diaminozlúčeninu všeobecného vzorca IIB, alebo inými známymi všeobecne akceptovanými spôsobmi redukcie nitroskupiny, ako je napríklad redukcia mediovaná zinkom, cínom alebo železom apod.

Zlúčeninu všeobecného vzorca VIB je možné na požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca VII meniť tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VIB nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIIA



kde R¹⁰ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú 1 až 7 atómami fluóru, arylalkylskupinu s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorej aryllová časť je zvolená z fenylskupiny a naftylskupiny, alebo heteroarylalkylskupiny s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorej heteroarylová časť je zvolená z päť- až sedemčlenných aromatických kruhov obsahujúcich 1 až 4 he-

teroatómy zvolené z kyslíka, dusíka a síry, pričom každá z hore uvedených aryl- a heteroarylskupín je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, prednostne 0 až 2, substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 1 až 7 atómami fluóru, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 1 až 7 atómami fluóru a kyanoskupiny. Prednostným rozpúšťadlom pre túto reakciu je zmes etanolu a kyseliny octovej v pomere 10 : 1. Reakčná teplota leží v rozmedzí od asi 40 do asi 100°C, a prednostne je asi 60°C. Ako iné vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť kyselinu octovú, etanol a izopropylalkohol.

Alternatívne spôsoby výroby zlúčenín všeobecného vzorca VII zo zlúčenín všeobecného vzorca VIB sú opísané v Segelstein et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1897.

Odstránením chrániacej skupiny t-Boc zo zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca IA. Chrániacu skupinu je možné odstraňovať pri použití spôsobov dobre známych odborníkom v tomto odbore. Zlúčeninu všeobecného vzorca VII je napríklad možné nechať reagovať s bezvodou kyselinou, ako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou metánsulfónovou alebo kyselinou trifluóroctovou, prednostne kyselinou chlorovodíkovou v etylacetáte, pri teplote od asi 0 do asi 100°C, prednostne pri asi teplote miestnosti až asi 70°C, počas 1 hodiny až 24 hodín.

Zlúčeninu všeobecného vzorca VII je možné premeniť na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca IB reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^{17}Z$, kde R^{17} má význam ako R^{10} definovaný hore, a Z predstavuje odstupujúcu skupinu, ako halogén alebo sulfonátovú skupinu, napríklad chlór, bróm, metánsulfonátovú alebo p-toluénsulfonátovú skupinu, v prítomnosti bázy, ako hydridu, hydroxidu alebo uhličitanu

alkalického kovu, prednostne hydroxidu draselného, v polárnom rozpúšťadle, ako vode, dimetylsulfoxide (DMSO), tetrahydrofuráne alebo dimetylformamide, prednostne zmesi dimetylsulfoxidu a vody a potom sa hore opísaným spôsobom odstráni chrániaca skupina. Reakcia so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^{17}Z$ sa zvyčajne vykonáva pri teplote od asi teploty miestnosti do asi 100°C , prednostne pri asi 50°C , počas asi 5 hodín.

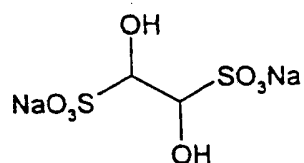
Schéma 3 ilustruje alternatívny spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IB zo zlúčenín všeobecného vzorca VIA. Tomuto spôsobu sa venuje prednosť pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca IB, kde R^{17} predstavuje objemnú skupinu, ako skupinu obsahujúcu aryl alebo heteroaryl, alebo v prípade, že skupina R^{17} nemôže byť pripojená, ako je to znázornené v schéme 2, pri použití alkylácie alebo substitúcie arylu. Pri postupe podľa schémy 3 sa zlúčenina všeobecného vzorca VIA nechá reagovať s vhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca $R^{17}\text{NH}_2$ v polárnom rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne, dimetylformamide alebo dimetylsulfoxide, prednostne tetrahydrofuráne, pri teplote od asi teploty miestnosti do asi 100°C , prednostne pri teplote spätného toku, počas asi 4 až 18 hodín. Výsledná zlúčenina všeobecného vzorca XXIII sa potom premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXIV redukciou nitroskupiny na aminoskupinu pri použití spôsobov dobre známych odborníkom v tomto odbore. Také spôsoby sú napríklad uvedené hore v súvislosti s konverziou zlúčenín všeobecného vzorca IIA na zlúčeninu všeobecného vzorca IIB podľa schémy 1, a bližšie opísané v príkladoch uskutočnenia 12B a 18B. Uzatvorenie imidazolového kruhu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XXV je možné dosiahnuť tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XXIV z hore opísanej reakcie nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIIA



kde R^{10} má hore uvedený význam, pri použití spôsobu opísaného v súvislosti s premenou zlúčenín všeobecného vzorca VIB na zlúčeniny všeobecného vzorca VII.

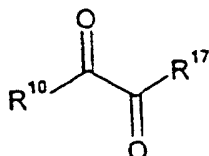
Odstránením chrániacej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca XXV sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca IB. Toto odstránenie je možné vykonať pri použití spôsobov dobre známych odborníkom v tomto odbore, napríklad spôsobov, ktoré sú opísané hore v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca IA zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca VII.

V schéme 4 je ilustrovaný spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IC, kde R^{10} a R^{17} majú hore uvedený význam. Pri postupe podľa schémy 4 sa zlúčenina všeobecného vzorca VIB, alebo podobne všeobecného vzorca IIB v schéme 1, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca



(adičným produktom hydrogensiričitanu sodného s etándiónovou zlúčeninou) vo vode alebo inom polárnom rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne, dimetylformamide alebo dimetylsulfoxide, prednostne zmesi vody a rozpúšťadla miešateľného s vodou, ako tetrahydrofuránu, počas asi 1 až 4 hodín. Reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí od asi 40°C do asi 100°C , prednostne pri teplote spätného toku.

Alternatívne je zlúčeninu všeobecného vzorca VIB možné nechať reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca



(dvojitá kondenzačná reakcia) v polárnom rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne, vode alebo kyseline octovej, prednostne zmesi vody a tetrahydrofuránu. Táto reakcia sa typicky vykonáva pri teplote od asi 40 do asi 100°C, prednostne pri teplote spätného toku, počas asi 2 až 4 hodín.

Požadovaný chinoxolín všeobecného vzorca IC je potom možné pripraviť deprotekciou zlúčenín z obidvoch hore opísaných reakcií pri použití spôsobov opísaných hore v súvislosti s premenou zlúčeniny všeobecného vzorca VII na jednu zo zlúčenín všeobecného vzorca IA. Alternatívne je namiesto zlúčeniny všeobecného vzorca VIB pri postupe podľa schémy 4 možné použiť zlúčeniny všeobecného vzorca IIB uvedeného v schéme 1, pričom deprotekcia/reprotekcia sa vykonáva spôsobom znázorneným v schéme 2 (tzn. spôsobom opísaným na premenu zlúčeniny všeobecného vzorca IIA na zlúčeninu všeobecného vzorca VIA), čím sa nakoniec získa zlúčenina všeobecného vzorca IC. Na postup podľa schémy 4 sú zvyčajne rovnako vhodné alternatívne chrániace skupiny dusíka.

V schéme 5 je ilustrovaný spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^2 a R^3 , dohromady s benzokruhom, ku ktorému sú pripojené, tvoria benzoxazolový kruhový systém. Taká zlúčenina, kde R^1 predstavuje vodík, je v schéme 5 znázornená vzorcom IE. Pri postupe podľa schémy 5 sa zlúčenina všeobecného vzorca XXII, kde Y predstavuje nitroskupinu, halogén, trifluórmétánsulfonátovú skupinu alebo diazóniovú soľ, nechá reagovať s octanom draselným alebo iným karboxylátom alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, v roz-

púšťadle, ako dimetylsulfoxide (DMSO), dimetylformamide alebo acetonitrile, prednostne dimetylsulfoxide. Táto reakcia sa zvyčajne vykonáva počas 12 až 24 hodín. Vhodná teplota leží v rozmedzí od asi 70 do asi 140°C, a prednosť sa venuje teplote asi 100°C.

Hore opísanou reakciou sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VIII, ktorú je potom možné premeniť na požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca IE nasledujúcim postupom. Najskôr sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII redukuje reakciou s vodíkom a katalyzátorom obsahujúcim paládium alebo platínu, ako hydroxidom paladnatým v metanole pri teplote od asi 0 do asi 70°C, prednostne pri teplote miestností, za vzniku zodpovedajúceho aminoderivátu. Produkt tejto reakcie sa potom nechá reagovať s chloridom kyseliny všeobecného vzorca $R^{10}COCl$ alebo anhydridom kyseliny všeobecného vzorca $(R^{10}CO)_2O$, kde R^{10} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo zlúčeninu všeobecného vzorca $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, vo vhodnom inertnom rozpúšťadle, ako dekalíne, chlórbenzéne alebo xylénoch, pričom prednosť má zmes xylénov. Táto reakcia sa zvyčajne vykonáva pri teplote od asi 120 do 150°C, prednostne pri asi 140°C. V prípade, že sa ako reaktant použije zlúčenina všeobecného vzorca $R^{10}COCl$, k reakčnej zmesi sa prednostne pridáva stechiometrické množstvo trietylamínu (TEA) alebo inej organickej terciárnej amínovej bázy a katalytické množstvo pyridínium-p-toluénsulfónovej kyseliny alebo pyridínium-p-toluénsulfonátu (PPTs). Pokiaľ sa ako reaktant použije zlúčenina všeobecného vzorca $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, k reakčnej zmesi sa prednostne pridáva katalytické množstvo PPTs.

Odstránením trifluóracetylovej chrániacej skupiny dusíka sa získa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca IE. Táto reakcia sa vykonáva pri použití spôsobov dobre známych odborníkom v tomto odbore, napríklad tak, že sa chránená zlúčenina nechá reagovať s nižším alkanolom a vodným hydro-

xidom alebo uhličitanom alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín alebo hydroxidom alebo uhličitanom amónnym, napríklad vodným uhličitanom sodným, pri teplote od asi 50 do asi 100°C, prednostne pri asi 70°C, počas asi 2 až 6 hodín.

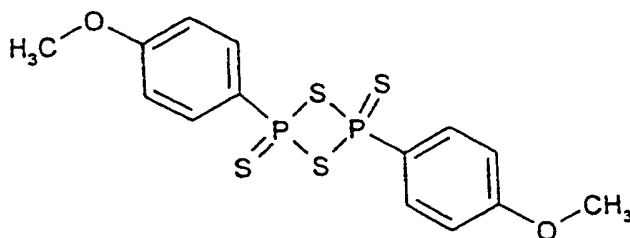
V schéme 6 je ilustrovaný spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 predstavuje vodík a R^2 a R^3 dohromady s benzokruhom, ku ktorému sú pripojené, tvorí benzotiazolový kruhový systém. Pri postupe podľa schémy 6 sa zlúčenina všeobecného vzorca III nechá reagovať s anhydridom trifluóroctovej kyseliny za vzniku zodpovedajúcej zlúčeniny, v ktorej je kruhový dusík chránený trifluóracetyl skupinou a výsledná zlúčenina s chráneným dusíkom sa potom nechá reagovať s dvoma ekvivalentmi anhydridu trifluórmetánsulfónovej kyseliny a jedným ekvivalentom kyseliny dusičnej za vzniku zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca IX s jediným nitrosubstituentom na benzokruhu. Reakcia s trifluóroctovou kyselinou sa zvyčajne vykonáva v prítomnosti pyridínu. Obidve hore opísané reakcie sa zvyčajne realizujú v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako chlórovanom uhľovodíkovom rozpúšťadle, prednostne metylénchloride, pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti, prednostne približne pri teplote miestnosti.

Hore uvedené transformácie je možné tiež vykonávať pri použití iných nitračných postupov známych odborníkom v tomto odbore.

Redukciu nitroskupiny na aminoskupinu je možné dosiahnuť spôsobom opísaným hore za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IX'.

Zlúčenina všeobecného vzorca IX' sa potom nechá reagovať s halogenidom alebo anhydridom karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca $R^{10}COX$ alebo $(R^{10}CO)_2O$, kde X predstavuje

halogén a R^{10} predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, a pyridínom, TEA alebo inou terciárnou amínovou bázou, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca X, ktorú je možné premeniť na požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca XI reakciou s Lawessonovým činidlom vzorca



Reakcia so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^{10}COX$, kde X predstavuje halogén, alebo $(R^{10}CO)_2O$ sa zvyčajne vykonáva pri teplote od asi $0^{\circ}C$ do asi teploty miestnosti, prednostne približne pri teplote miestnosti. Reakcia s Lawessonovým činidlom sa zvyčajne vykonáva v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako benzéne alebo toluéne, prednostne toluénu, pri teplote od asi teploty miestnosti do asi teploty spätného toku reakčnej zmesi, prednostne približne pri teplote spätného toku.

Uzatvorenie benzotiazolového kruhu a deprotekcii dusíka za vzniku požadovanej zlúčeniny všeobecného vzorca IF je možné vykonávať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XI nechá reagovať s ferokyanidom draselným alebo hydroxidom sodným v zmesi vody a metanolu ($NaOH/H_2O/CH_3OH$) pri teplote od asi 50 do asi $70^{\circ}C$, prednostne pri asi $60^{\circ}C$ počas asi 1,5 hodiny.

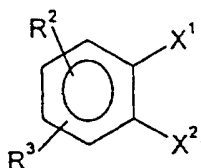
V schéme 7 je ilustrovaný spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca III, ktoré sa používajú ako východiskové látky pri spôsobe podľa schémy 1, alebo zlúčenín všeobecného vzorca IG, kde R^2 a R^3 tvorí kruh (v schéme označený ako "A"), ako je uvedené v definícii zlúčenín všeobecného vzorca I.

Pri postupe podľa schémy 7 sa zlúčenina všeobecného vzorca XII, kde X^1 a X^2 sú nezávisle zvolené z chlóru, fluóru, brómu a jódu, pričom aspoň jeden z X^1 a X^2 predstavuje bróm alebo jód, nechá reagovať s cyklopentadiénom v prítomnosti kovového horčíka, v tetrahydrofuráne, dioxáne alebo inom éterovom rozpúšťadle, pri teplote od asi 40 do asi 100°C, prednostne približne pri teplote spätného toku, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XIII. Reakciou výslednej zlúčeniny všeobecného vzorca XIII s N-metylmorfolín-N-oxidom (NMO) a oxidom osmičelým v acetóne pri asi teplote miestnosti sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca XIII A.

Zlúčeninu všeobecného vzorca XIII A je potom možné premeniť na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XIV pri použití nasledujúceho postupu. Najskôr sa zlúčenina všeobecného vzorca XIII A nechá reagovať s jodistanom sodným v zmesi chlórovaného uhľovodíka, prednostne dichlórétánu (DCE) a vody, alebo octanom olovičitým v chlórovanom uhľovodíkovom rozpúšťadle, pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti, za vzniku dialdehydového alebo glykalového medziproduktu. Produkt tejto reakcie sa potom nechá reagovať s benzylamínom a triacetoxbyórhydridom sodným v chlórovanom uhľovodíkovom rozpúšťadle pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti, prednostne približne pri teplote miestnosti, za vzniku požadovanej zlúčeniny všeobecného vzorca XIV. Odstránením benzylovej chrániacej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca XIV sa získa zlúčenina všeobecného vzorca III (keď kruh A chýba) alebo IG (keď je kruh A prítomný). Opísanú deprotekciiu je možné vykonávať postupmi dobre známymi odborníkom v tomto odbore, napríklad prípadne reakciou voľnej bázy s jedným ekvivalentom kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej (za vzniku zodpovedajúcej adičnej soli s kyselinou) a následnou reakciou s vodíkom a hydroxidom paladnatým v metanole pri asi teplote miestnosti.

V stupni redukčnej aminácie opísanom hore a ďalej v tomto texte, je ako alternatívu k benzylamínu tiež možné použiť amoniak, hydroxylamín, alkoxyamín, metylamín, alylamín a substituované benzylamíny (napríklad difenylmetylamín a 2- a 4-alkoxysubstituované benzylamíny). Tieto zlúčeniny je možné použiť vo forme voľnej bázy alebo soli, prednostne acetátovej soli a je možné ich následne odstrániť spôsobmi opísanými pre každú z týchto zlúčenín v publikácii T. W. Greene a G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1991, John Wiley & Sons, New York, NY, USA.

Spôsob podľa schémy 7 je rovnako možné použiť na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^2 a R^3 dohromady netvorí kruh a nepredstavujú obidva atómy vodíka, tak, že sa východisková zlúčenina všeobecného vzorca XII nahradí vhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca XII'



(XII')

Alternatívne je zlúčeninu všeobecného vzorca XIII možné spôsobmi opísanými ďalej a v schéme 8 premeniť na zlúčeniny všeobecného vzorca XIV alebo IG alebo III.

Alternatívny spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca III' alebo IG' je ilustrovaný v schéme 7A. Tento spôsob je možné použiť pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 predstavuje vodík, a R^2 a R^3 majú hore uvedený význam s výnimkou prípadu, keď R^2 a R^3 predstavujú hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, (alkyl)₂aminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, $-C(=O)R^{13}$ alebo -alkylén- $C(=OR)^{13}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti.

Pri postupe podľa schémy 7A sa v stupni 1 esterifikuje karboxylová kyselina. Karboxylová kyselina všeobecného vzorca XXVI sa nechá reagovať s katalytickou Lewisovou kyselinou, ako fluoridom boritým, alebo kyslým katalyzátorom, ako kyselinou sírovou, kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou p-toluénsulfónovou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou trifluóroctovou alebo kyselinou bromovodíkovou, prednostne kyselinou sírovou, v alkoholickom rozpúšťadle, ako metanole, etanole, propanole, butanole, pentanole alebo hexanole, prednostne metanole, pri teplote od 25 do 120°C, prednostne pri 65°C, počas 30 minút až 24 hodín, prednostne 4 hodín, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXVIIA.

V stupni 2 postupu podľa schémy 7A sa vytvorí kyanohydrín. Ketón všeobecného vzorca XXVIIA sa nechá reagovať s katalytickou Lewisovou kyselinou, ako jodidom zinočnatým, trifluórmétánsulfonánom zinočnatým, trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátom, trimetylsilyljodidom, chloridom hlinitým, chloridom cínatým alebo trimetylalumíniom, prednostne jodidom zinočnatým, alebo katalytickým kyanidom draselným a 18-crown-6, a trimetylsilylkyanidom, v rozpúšťadle, ako acetonitrile, toluéne, metylénchloride, etylacetáte, izopropylacetáte, metylterc-butylétere alebo tetrahydrofuráne, prednostne zmesi acetonitrilu a toluénu, pri teplote od 0 do 100°C, prednostne pri 50°C, počas 1 hodiny až 24 hodín, prednostne 5 hodín, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXVIII A.

V stupni 3 postupu podľa schémy 7A sa vykoná hydrogenulytická reakcia. Nitril všeobecného vzorca XXVIII A sa nechá reagovať s kyslým katalyzátorom, ako p-toluénsulfónovou kyselinou, metánsulfónovou kyselinou, kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou alebo kyselinou trifluóroctovou, prednostne kyselinou p-toluénsulfónovou, a katalyzátorom obsahujúcim paládium, ako pa-

ládiom na uhlíku alebo hydroxidom paladnatým na uhlíku, prednostne hydroxidom paladnatým na uhlíku, v rozpúšťadle, ako metanole, etanole, izopropylalkohole, butanole, propa-
nole, etylacetáte, izopropylacetáte alebo toluéne, predno-
stne metanole, za tlaku vodíka 103 až 687 kPa, prednostne
343 kPa, počas 2 až 72 hodín, prednostne 24 hodín, čím sa
získa zlúčenina všeobecného vzorca XXIXA.

V stupni 4 postupu podľa schémy 7A sa vytvorí
amid. Amín všeobecného vzorca XXIXA sa nechá reagovať s
bázou, ako terc-butoxidom sodným, metoxidom sodným, etoxidom
sodným, hydroxidom sodným, terc-butoxidom draselný, meto-
xidom draselným, etoxidom draselným, hydroxidom draselným,
uhličitanom sodným, uhličitanom draselným, uhličitanom cé-
znym, hydridom sodným, trietylamínom, metylimidazolom, lu-
tidínom, pyridínom, metylmorfolínom, etylmorfolínom alebo
diizopropyletylamínom, prednostne terc-butoxidom sodným,
v rozpúšťadle, ako metanole, etanole, izopropylalkohole,
etylacetáte, acetonitrile alebo toluéne, prednostne meta-
nole, pri teplote od 0 do 120°C, prednostne pri 65°C, počas
30 minút až 72 hodín, prednostne 2 hodín, čím sa získa zlú-
čenina všeobecného vzorca XXX.

V stupni 5 postupu podľa schémy 7A sa redukuje
amid. Amid všeobecného vzorca XXX sa nechá reagovať s re-
dukčným činidlom, ako borán-tetrahydrofuránovým komplexom,
diboránom, borán-dimetylsulfidovým komplexom, lítiumalu-
míniumhydridom alebo kombináciou tetrahydroboritánu sod-
ného a fluoridu boritého, prednostne kombináciou tetrahydro-
boritánu sodného a fluoridu boritého, v rozpúšťadle, ako
tetrahydrofuráne, 1,2-dimetoxyetáne, 1,2-dietoxyetáne,
diizopropylétere, 1,4-dioxáne alebo metylterc-butylétere,
prednostne tetrahydrofuráne, pri teplote 0 až 80°C, pred-
nostne pri 50°C, počas 1 hodiny až 24 hodín, prednostne 5
hodín. Produkt sa izoluje kryštalizáciou vo forme soli ky-
seliny, ako p-toluénsulfónovej kyseliny, metánsulfónovej

kyseliny, kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny šťavelovej, kyseliny citrónovej alebo kyseliny octovej, prednostne kyseliny p-toluénsulfónovej, v rozpúšťadle, ako izopropylalkohole, hexáne, acetóne, etylacetáte, metyletylketóne alebo toluéne, prednostne v izopropylalkohole, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IG alebo III.

V schémach 8, 9 a 10 sú ilustrované spôsoby výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 predstavuje vodík, a R^2 a R^3 predstavujú rad rôznych substituentov definovaných hore, ale netvorí kruh.

V schéme 8 je ilustrovaný variant spôsobu znázorneného v schéme 7, ktorý je možné použiť na výrobu zlúčenín, ktoré sú zhodné so zlúčeninami všeobecného vzorca III s tým rozdielom, že benzokruh je substituovaný skupinou fluóru, alkoxy skupinou alebo inou vhodnou skupinou R^2 a/alebo R^3 (R^{18} v schéme 8). Táto zlúčenina je v schéme 8 znázornená vzorcom 1H. Pri postupe podľa schémy 8, keď napríklad R^{18} predstavuje fluór, sa 1,3-difluórbenzén nechá reagovať so silnou bázou, ako dialkylamínom alkalického kovu alebo alkylovou alebo arylovou zlúčeninou alkalického kovu v éterovom rozpúšťadle, ako etylétere alebo tetrahydrofuráne, pri teplote nižšej ako -50°C , potom sa reakčná zmes rozloží jódom alebo N-jódsukcínamidom za vzniku 1,3-difluór-2-jódbenzénu. Zlúčenina 1,3-difluór-2-jódbenzén (v schéme 8 vzorca XVI) sa potom premení na zlúčeninu všeobecného vzorca IH radom reakcií (ktorý je v schéme 8 znázornený ako XVI \rightarrow XVII \rightarrow XVIII \rightarrow XIX \rightarrow IH), ktorý je analogický radu reakcií opísaných hore a znázornených v schéme 7 alebo 8A v súvislosti s premenou zlúčenín všeobecného vzorca XIII na zlúčeniny všeobecného vzorca IG alebo III. Zlúčeninu všeobecného vzorca XVI je na zlúčeninu všeobecného vzorca XVII tiež možné premeniť reakciou zmesi zlúčeniny všeobecného vzorca XVI a cyklopentadiénu s alkylitným činidlom, prednostne n-butyllítium, v inertnom uhľovodíkovom rozpúšťadle, ako

petrolétere alebo metylcyklohexáne, pri teplote od asi -20°C do asi teploty miestnosti, prednostne pri asi 0°C . Tento postup je rovnako efektívny pri vykonávaní konverzie znázornenej v schéme 7 za prípadnej prítomnosti skupiny R^{18} .

Zlúčeninu všeobecného vzorca IH je možné potom premeniť na zodpovedajúci derivát všeobecného vzorca XX s chráneným dusíkom pri použití spôsobov opísaných hore na syntézu zlúčeniny všeobecného vzorca IV podľa schémy 1. Nitráciou zlúčeniny všeobecného vzorca XX pri použití spôsobu opísaného hore na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca IX podľa schémy 6 sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXI, kde benzokruh je substituovaný súčasne fluórom a nitroskupinou, alebo alkoxyskupinou a nitroskupinou, alebo substituentom R^{18} a nitroskupinou. Zlúčeniny všeobecného vzorca XXI je možné použiť na výrobu rôznych zlúčenín všeobecného vzorca I, kde jeden z R^2 a R^3 predstavuje fluór, pri použití spôsobov, ktoré sú odborníkom v tomto odbore dobre známe, napríklad tak, že sa nitroskupina najskôr premení na aminoskupinu, aminoskupina sa spôsobom znázorneným v schéme 10 premení na iný substituent a potom sa odstráni chrániaca skupina dusíka.

Zlúčenina všeobecného vzorca XXI pôsobí ako regioizomérny funkčný ekvivalent zlúčenín všeobecného vzorca IIA, VIA a XXII tak, že atóm fluóru zlúčeniny všeobecného vzorca XXI reaguje podobne ako nitroskupina a skupina Y v zlúčeninách všeobecného vzorca IIA, VIA a XXII, takže je možné ju podrobiť rovnakému radu reakcií opísaných hore v súvislosti s posledne uvedenými tromi zlúčeninami, čo poskytuje alternatívny spôsob výroby produktov takých reakcií. Podobne je alkoxyskupinu v zlúčenine všeobecného vzorca XXI ($\text{R}^{18} =$ alkoxy) pred zavedením alebo po zavedení nitroskupiny možné premeniť na hydroxyskupinu a výslednú zlúčeninu hore opísaným spôsobom premeniť na izoméne produkty. Ako hore opí-

saná skupina Y tiež môže účinkovať trifluórmétánsulfonátový ester takého hydroxyderivátu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^2 predstavuje skupinu -O-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylskupinu, kde "aryl" má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I, a R^3 predstavuje vodík alebo jeden zo zostávajúcich substituentov opísaných hore v definícii všeobecného vzorca I, je možné pripravovať spôsobom opísaným hore a znázorneným v schéme 8, pri ktorom sa jeden z atómov fluóru zlúčeniny všeobecného vzorca XV nahradí -O-alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylskupinou.

V schéme 8A je ilustrovaný alternatívny spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^2 a R^3 majú hore uvedený význam s výnimkou alkenylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo nitro-skupiny (znázornený ako IH'). V stupni 1 postupu podľa schémy 8A sa vykoná oxidácia nasledovaná redukčnou amináciou. Na benzonorbordiénový derivát všeobecného vzorca XVII' sa najskôr pôsobí ozónom, kým sa nevyvinie modré zafarbenie roztoku, pri teplote od 0 do -78°C , prednostne pri -78°C , v rozpúšťadle, ako metanole alebo dichlórmetáne, prednostne metanole. Vzniknutý ozonid sa hydrogenolyticky redukuje pri -78°C až teplote miestnosti, prednostne pri 0°C až teplote miestnosti, pri použití katalyzátoru obsahujúceho platínu alebo paládium, ako oxidu platičitého, platiny na uhlíku, paládia na uhlíku alebo hydroxidu paladnatého na uhlíku, prednostne 5% platiny na uhlíku, počas 5 minút až 6 hodín, prednostne 1 hodiny, za tlaku vodíka 103 až 687 kPa, prednostne 206 až 343 kPa. K reakčnej zmesi sa potom pri teplote miestnosti pridá arylmetylamín, ako benzylamín, 4-metoxybenzylamín alebo 3,4-dimetoxybenzylamid, prednostne benzylamín, s kyslým katalyzátorom, ako kyselinou mravčou, kyselinou octovou, kyselinou p-toluén-

sulfónovou, kyselinou šťaveľovou alebo kyselinou chlorovodíkovou, prednostne kyselinou mravčou, a v hydrogenolyze sa pokračuje počas 1 hodiny až 12 hodín, prednostne 4 hodín, za tlaku vodíka 103 až 687 kPa, prednostne 343 kPa, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XIX', kde Ar predstavuje arylskupinu.

V stupni 2 postupu podľa schémy 8A sa vykoná hydrogenolytická reakcia. Zlúčenina všeobecného vzorca II sa nechá reagovať s kyselinou, ako kyselinou p-toluénsulfónovou, kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou mravčou alebo kyselinou metánsulfónovou, prednostne kyselinou p-toluénsulfónovou, a katalyzátorom obsahujúcim paládium, ako hydroxidom paladnatým na uhlíku alebo paládiom na uhlíku, prednostne hydroxidom paladnatým na uhlíku, v rozpúšťadle, ako metanole, etanole, izopropylalkohole, etylacetáte alebo metylacetáte, prednostne metanole, za tlaku vodíka 103 až 687 kPa, prednostne 343 kPa, pri teplote miestnosti až 60°C, prednostne pri 40°C, počas 1 hodiny až 48 hodín, prednostne počas 15 hodín. Produkt vykryštalizuje vo forme soli v závislosti od použitého kyslého katalyzátora, v rozpúšťadle, ako izopropylalkohole, hexáne, acetóne, etylacetáte, metyletylketóne alebo toluéne, prednostne v zmesi izopropylalkoholu a hexánu, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IH'.

V schéme 9 sú ilustrované spôsoby výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde (a) R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje skupinu $R^7R^8NO_2S-$; (b) R^1 a R^2 obidva predstavujú chlór; a (c) R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje skupinu $R^{13}C(=O)-$. Tieto zlúčeniny sú v schéme 9 uvedené ako (a) zlúčeniny všeobecného vzorca IJ, (b) zlúčeniny všeobecného vzorca IK a (c) zlúčeniny všeobecného vzorca IL.

Podľa schémy 9 je možné zlúčeniny všeobecného vzorca IJ pripravovať reakciou zlúčeniny vzorca IV s dvoma

alebo väčším počtom ekvivalentov halogénsulfónovej kyseliny, prednostne chlórsulfónovej kyseliny, pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti. Reakciou takto vzniknutého derivátu chlórsulfónovej kyseliny s amínom všeobecného vzorca R^7R^8NH , kde R^7 a R^8 majú hore uvedený význam, a následným odštípením chrániacej skupiny dusíka, sa získa požadovaná zlúčenina vzorca IJ.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IK je možné pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV s jódtrichloridom v chlórovanom uhľovodíkovom rozpúšťadle, po ktorej nasleduje odstránenie chrániacej skupiny dusíka. Reakcia s jódtrichloridom sa zvyčajne vykonáva pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti, prednostne pri asi teplote miestnosti. Podobne je možné pripravovať analogické mono- alebo dibrómované alebo mono- alebo dijódované zlúčeniny tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV nechá reagovať s N-jódsukcínimidom alebo N-brómsukcínimidom v rozpúšťadle obsahujúcom trifluórmetánsulfónovú kyselinu a potom sa hore opísaným spôsobom odstráni chrániaca skupina dusíka.

Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV s halogenidom kyseliny všeobecného vzorca $R^{13}COCl$ alebo anhydridom kyseliny všeobecného vzorca $(R^{13}CO)_2O$, prípadne v prítomnosti rozpúšťadla inertného voči reakcii, ako chlórovaného uhľovodíkového rozpúšťadla, prednostne metylénchloridu, v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako chloridu hlinitého, pri teplote od asi 0 do asi 100°C, a následnou deprotekciou dusíka, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IL. Reakciu s halogenidom alebo anhydridom kyseliny je možné vykonávať pri použití iných známych Lewisových kyselín alebo iných spôsobov Fridel-Craftsovej acylácie, ktoré sú odborníkom v tomto odbore známe.

Uvádzané reakcie, v ktorých sa do zlúčeniny všeobecného vzorca IV zavádza skupina $-NO_2$, $-SO_2NR^7R^8$, $-COR^{13}$,

jód, bróm alebo chlór, znázornené v schéme 9 a opísané hore je možné vykonávať pri použití analogických zlúčenín, kde R^2 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, halogén, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu $-NHCONR^7R^8$, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^2 a R^3 majú význam uvedený hore v definícii zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny, ktoré sú zhodné so zlúčeninami všeobecného vzorca IL, ale stále obsahujú chrániacu skupinu dusíka, je možné premeniť na zodpovedajúce O-acylsubstituované zlúčeniny, tzn. zlúčeniny v ktorých je skupina $-C(=O)R^{13}$ vo všeobecnom vzorci IL nahradená skupinou $-O-C(=O)R^{13}$, pri použití Baeyer-Villigerovho spôsobu známeho odborníkom v tomto odbore. Výsledné zlúčeniny je možné čiastočne hydrolyzovať, ako je opísané napríklad v príklade 35, za vzniku zodpovedajúcich hydroxysubstituovaných zlúčenín, ktoré je možné následne alkylovať na zodpovedajúce alkoxysubstituované zlúčeniny. Ako je opísané v príklade 36 je také O-acylsubstituované zlúčeniny tiež možné použiť na výrobu rôzne substituovaných benzizoxazolov.

V schéme 10 sú ilustrované spôsoby výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde (a) R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje chlór; (b) R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje kyanokupinu; (c) R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje aminoskupinu; a (d) R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje skupinu $R^{13}C(=O)N(H)-$. Tieto zlúčeniny sú v schéme 10 označené ako zlúčeniny vzorca (a) IM, (b) IN, (c) IP a (d) IQ.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IM je možné pripravovať zo zlúčenín všeobecného vzorca IX' tak, že sa vytvorí diazóniová soľ, napríklad s dusitanom alkalického kovu a silnou minerálnou kyselinou (napríklad kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou alebo kyselinou bromovodíkovou) vo vode a potom nasleduje reakcia s halogenidovou soľou medi,

napríklad chloridom meďným. Deprotekciou dusíka pri použití hore opísaných spôsobov sa získa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca IM. Tiež je možné využiť alternatívne spôsoby tvorby diazóniových solí, ktoré sú známe a využívané odborníkmi v tomto odbore. Hore uvedená reakcia sa zvyčajne vykonáva pri teplote v rozmedzí od asi 0 do asi 60°C, prednostne pri asi 60°C, počas asi 15 minút až 1 hodiny.

Reakciou diazóniovej soli pripravenej hore opísaným spôsobom s jodidom draselným vo vodnom médie sa získajú analogické jódové deriváty. Táto reakcia sa zvyčajne uskutočňuje pri teplote od asi 0°C do asi teploty miestnosti, prednostne pri asi teplote miestnosti. Výsledné zlúčeniny alebo jej analogické N-terc-butylkarbonátové chránené formy je možné použiť na výrobu zodpovedajúcich kyanoderivátov pri reakcii s kyanidom meďným a kyanidom sodným v dimetylformamide, N,N-dimetylpropylmočovine (DMPU) alebo dimetylsulfoxide, prednostne dimetylformamide, pri teplote od asi 50 do asi 180°C, prednostne pri asi 150°C. Deprotekciou dusíka hore opísaným spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca IM.

Hore opísané jodidové deriváty je tiež možné použiť na zavedenie rôznych iných substituentov, ako sú arylové, acetylénové a vinylové substituenty, ako tiež prípravu zodpovedajúcich karbonylesterov a amidov, spôsobmi katalyzovanými paládiom alebo niklom, známymi odborníkom v tomto odbore, ako je Heckova, Suzukiho a Stilleho kopulácia a Heckova karbonylácia. Tieto a iné zlúčeniny, kde R^2 predstavuje halogén, alkylskupinu, alkoxykupinu apod., je podobným spôsobom možné funkcionalizovať za vzniku zlúčenín, kde R^2 a R^3 majú hore uvedený význam.

Deprotekciou dusíka zlúčeniny všeobecného vzorca IX' sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IP.

Zlúčeninu všeobecného vzorca IX' je možné acylovať zlúčeninou všeobecného vzorca $R^{13}COCl$ alebo $(R^{13}CO)_2O$ pri použití spôsobov opísaných hore. Potom je možné vykonať deprotekcii dusíka za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IQ. Podobným spôsobom sa po reakcii chráneného amínu so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^{13}SO_2X$, kde X predstavuje chlór alebo bróm, a následnej deprotekcii dusíka získa zodpovedajúci sulfónamidový derivát.

Ako už bolo uvedené hore, ako iné vhodné chrániace skupiny aminoskupiny, ktoré je alternatívne možné použiť pri spôsoboch opísaných v tomto texte, je možné uviesť $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a $-COOCH_2C_6H_5$. Tieto skupiny je možné odstraňovať spôsobmi opísanými v publikácii Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry" citovanej hore. Prípady, kedy by za reakčných podmienok došlo k modifikácii chrániacich skupín, ako napríklad skupiny $-COOCH_2C_6H_5$ počas nitrácie, stále ešte umožňujú realizovať tieto spôsoby hore opísaným spôsobom pri použití uvedených modifikovaných chrániacich skupín. Pokiaľ je to vhodné, je možné tiež zmeniť poradie zavádzania chrániacich skupín a/alebo spôsoby zavádzania alebo modifikácie funkčných skupín.

Vo všetkých hore diskutovaných reakciách alebo reakciách znázornených v schémach 1 až 10 tlak nepredstavuje kritickú veličinu, pokiaľ to nie je uvedené inak. Pre tieto postupy sú všeobecne prijateľné tlaky od asi 50 do asi 500 kPa, prednosť však má tlak okolia, tzn. tlak okolo 100 kPa, s ohľadom na účelnosť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky vhodné soli ("účinné zlúčeniny") je možné podávať perorálnou, transdermálnou (napríklad pri použití transdermálnych náplastí), intranazálnou, sublinguálnou, rektálnou, parenterálnou alebo topickou cestou. Prednosť sa venuje transdermálnemu

a perorálnemu podávaniu. Zvyčajne sa tieto zlúčeniny najvhodnejšie podávajú v dávkach v rozmedzí od asi 0,01 mg do asi 1500 mg za deň, prednostne od asi 0,1 do asi 300 mg za deň, vo forme jedinej alebo niekoľkých čiastkových dávok, hoci sa samozrejme budú vyskytovať odchýlky od týchto dávok v závislosti od hmotnosti a stavu liečeného subjektu a konkrétne zvolenej cesty podávania. Najvýhodnejšia denná dávka leží v rozmedzí od asi 0,001 mg do asi 10 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Môžu sa však vyskytovať odchýlky od tohto rozmedzia v závislosti od hmotnosti a stavu liečenej osoby a individuálnej odpovedi na toto liečivo, ako tiež od typu zvoleného farmaceutického prostriedku a časového obdobia a intervalu, v ktorom sa liečivo podáva. V niektorých prípadoch môže byť výhodnejšia nižšia úroveň dávkovania, ako je hore uvedená spodná hranica, zatiaľ čo v iných prípadoch môže byť vhodnejšie použiť aj dávky presahujúce hore uvedenú hornú hranicu, bez toho, aby to vyvolalo dajaké škodlivé vedľajšie účinky, za predpokladu, že také vyššie dávky sa najskôr rozdelia do niekoľkých menších čiastkových dávok, ktorých podanie sa rozloží počas dňa.

Účinné zlúčeniny sa môžu podávať samotné alebo v kombinácii s farmaceuticky vhodnými nosičmi alebo riedidlami niektorou z hore uvedených niekoľkých ciest. Účinné zlúčeniny sa môžu podávať vo forme najrôznejších dávkovacích foriem, v ktorých môžu byť zmiešané s rôznymi farmaceuticky vhodnými inertnými nosičmi a spracované do podoby tabliet, toboliek, transdermálnych náplastí, pastiliek, tvrdých bonbónov, práškov, sprejov, krémov, salves, čapíkov, želé, gélov, pást, lotiónov, mastí, vodných suspenzií, injekčných roztokov, elixírov, sirupov apod. Také nosiče zahŕňajú pevné riedidlá alebo plnivé, sterilné vodné médiá a rôzne netoxické organické rozpúšťadlá apod. Farmaceutické kompozície na perorálne podávanie môžu okrem toho prídavne obsahovať sladidlá a/alebo aromatizačné prísady. Účinné zlúčeniny .

podľa vynálezu sú v takých dávkových formách zvyčajne prítomné v koncentrácii od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostných.

Na perorálne podávanie sa môžu použiť tablety obsahujúce rôzne excipienty, ako je mikrokryštalická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycín, spolu s rôznymi rozvoľňujúcimi činidlami, ako je škrob (prednostne kukuričný, zemiakový alebo tapiokový škrob), kyselina algínová a určité komplexné silikáty, spolu s granuláčnými spojivami, ako je polyvinylpyrolidón, sacharóza, želatína a živica. Na tabletovacie účely môžu byť prídavne prítomné lubrikačné činidlá, ako je stearan horečnatý, natriumlaurylsulfát a mastenec. Pevné kompozície podobného typu môžu byť tiež prítomné ako náplne v želatínových tobolkách. V tomto prípade obsahujú použité kompozície prednostne tiež laktózu alebo vysokomolekulárne polyetylénglykoly. Pri výrobe vodných suspenzií a/alebo elixírov, ktoré sa hodia na orálne podávanie, sa môže účinná prísada miešať s rôznymi sladidlami alebo aromatizačnými látkami, farbiacimi prísadami alebo farbivami a - pokiaľ je to potrebné - emulgátormi a/alebo suspenznými činidlami a ďalej tiež takými riedidlami, ako je voda, etanol, propylénglykol, glycerol a ich rôzne kombinácie.

Na parenterálne podávanie sa môžu použiť roztoky účinných zlúčenín podľa vynálezu buď v sezamovom alebo arašidovom oleji, alebo vo vodnom propylénglykole. Vodné roztoky by mali byť, pokiaľ je to nutné, účelne tlmené (prednostne na pH vyššie ako 8) a kvapalné riedidlo by malo byť najskôr izotonizované. Také vodné roztoky sa hodia na intravenózne injekčné podávanie. Olejové roztoky sa hodia na intraartikulárne, intramuskulárne a subkutánne injekčné podávanie. Výroba všetkých takých roztokov za sterilných podmienok sa ľahko vykonáva štandardnými farmaceutickými technológiami, ktoré sú dobre známe odborníkom v tomto odbore.

Účinné zlúčeniny podľa vynálezu je tiež možné podávať topicky vo forme krémov, náplastí, želé, gélov, pást, mastí apod., v súlade so štandardnou farmaceutickou praxou.

Biologické skúšky

Schopnosť účinných zlúčenín potlačovať väzbu nikotínu k špecifickým receptorovým miestam sa stanoví nasledujúcim postupom, ktorý je modifikáciou spôsobov opísaných v Lippiello, P. M. a Fernandes, K. G., The Binding of L-[³H]Nicotine To A single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448 až 454, 1986 a Anderson, D. J. a Arneric, S. P., Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cytisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylkarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261 až 267, 1994.

Postup

Samci potkana Sprague-Dawley (200 až 300 g) od firmy Charles River sa chovajú v skupinách v zavesených drôtených klietkach z nehrdzavejúcej oceli za podmienok 12hodinového cyklu svetlo/tma (svetlo od 7 do 19 hodín). Podáva sa im štandardné krmivo Purina Rat Chow a voda ad libitum.

Potkany sa usmrtia dekapitáciou. Mozgy sa vyberú ihneď po dekapitácii a spôsobom opísaným v Lippiello a Fernandez (Molec. Pharmacol, 29, 448 až 454, 1986) s určitými modifikáciami sa z mozgového tkaniva získajú membrány. Celé mozgy sa vyberú, opláchnu v ľadovo chladnom tlmivom roztoku a počas 30 sekúnd pri 0°C homogenizujú v 10 objemoch tlmivého roztoku (hmotnosť/objem) pri použití zariadenia Brinkmann Polytron^(R) nastaveného na 6. Tlmivý roztok je tvorený 50mM Tris HCl s pH 7,5 s teplotou miestnosti. Homogenát sa sedimentuje centrifugáciou (10 minút, 50 000 x g, teplota 0 až

4°C), supernatant sa odleje a membrány sa pri použití zariadenia Polytron opatrne resuspendujú. Výsledná suspenzia sa opäť centrifuguje (10 minút, 50 000 x g, 0 až 4°C). Po druhej centrifugácii sa membrány resuspendujú v skúškovom tlmivom roztoku na koncentráciu 1,0 g/100 ml. Zloženie štandardného skúškového tlmivého roztoku je nasledujúce: 50mM Tris HCl, 120mM chlorid sodný, 5mM chlorid horečnatý a 2mM chlorid vápenatý. Tento tlmivý roztok má pH 7,4 a teplotu miestnosti.

Rutinné skúšky sa vykonávajú v skúmavkách z boro-silikátového skla. Skúšková zmes sa zvyčajne skladá z 0,9 mg membránového proteínu v konečnom inkubačnom objeme 1,0 ml. Pripraví sa tri sady skúmaviek, pričom skúmavky v každej sade obsahujú 50 µl vehikula, slepý pokus alebo roztok skúšanej zlúčeniny. Do každej skúmavky sa pridá 200 µl [³H]-nikotínu v skúškovom tlmivom roztoku a potom 750 µl membránovej suspenzie. Konečná koncentrácia nikotínu v každej skúmavke je 0,9nM. Konečná koncentrácia cytisinu pri slepom pokuse je 1µM. Vehikulum sa skladá z deionizovanej vody obsahujúcej 30 µl 1M kyseliny octovej na 50 ml vody. Skúšané zlúčeniny a cytisin sú rozpustené vo vehikule. Po prídavku membránovej suspenzie do skúmaviek sa skúška zahájí vortexovaním. Vzorky sa inkubujú pri 0 až 4°C v ľadom chladenom trepanom vodnom kúpeli. Inkubácia sa zakončí rýchlou vákuovou filtráciou cez filtre Whatman GF/B^(R) zo sklenených vlákien pri použití zariadenia na viacpočetný zber tkanivových kultúr Brandel^(R). Po počiatočnej filtrácii skúškovej zmesi sa filtre dvakrát opláchnu ľadovo chladným skúškovým tlmivým roztokom (vždy 5 ml) a potom umiestnia do počítačích skúmaviek a pred kvantifikáciou rádioaktivity intenzívne premiešajú s 20 ml prípravku Ready Safe^(R) Beckman. V počítači LKB Walach Rackbeta^(R) pre kvapalinovú scintiláciu s účinnosťou 40 až 50 % sa stanoví počet impulzov vzoriek. Všetky stanovenia sa vykonávajú v troch opakovaniach.

Výpočty

Špecifickú väzbu (C) k membráne predstavuje rozdiel medzi celkovou väzbou vo vzorkách obsahujúcich iba vehikulum a membránu (A) a nešpecifickou väzbou vo vzorkách obsahujúcich membránu a cytisín (B), tzn.

$$\text{Špecifická väzba} = (C) = (A) - (B)$$

Špecifickú väzbu v prítomnosti skúšanej zlúčeniny (E) predstavuje rozdiel medzi celkovou väzbou v prítomnosti skúšanej zlúčeniny (D) a nešpecifickou väzbou (B), tzn.

$$(E) = (D) - (B).$$

$$\% \text{ Inhibície} = (1 - ((E)/(C))) \times 100$$

Zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré boli podrobené hore opísanej skúške vykázali hodnotu IC_{50} menej ako $10\mu\text{M}$.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d 1

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

A) 1,4-Dihydro-1,4-metanonaftalén

Spôsob celkom alebo sčasti založený na a) Wittig G., Knauss, E., Chem. Ber. 1958, 91, 895; b) Muir, D. J., Stoters, J. B. Can. J. Chem. 1993, 71, 1290.

Horčíkové hobliny (36,5 g, 1,5 mol) sa miešajú v bezvodom tetrahydrofuráne (250 ml) v suchej 2litrovej trojhrdlej nádobe s guľatým dnom opatrenej 250ml neekvalizačným kvapkacím lievikom s adaptérom na prúd dusíka, mechanickým miešadlom a výkonným chladičom s adaptérom na prúd dusíka. Obsah nádoby sa pri použití odnímateľného vykurovacieho pláštá za miešania zahrieva k spätnému toku. K vznikutej zmesi sa pridá 2-fluórbrómbenzén (2 g) a potom 1 ml 3M etylmagnéziumbromidu (EtMgBr v tetrahydrofuráne). Kvapkací lievik sa naplní zmesou cyklopentadiénu (94,4 g, 1,43 mol, pripraveného spôsobom opísaným v Org. Syn. zv. V, 414 až 418) a bromfluórbenzénu (250 g, 1,43 mol, ktorá sa v oddelenej nádobe pomocou chladiaceho kúpeľa udržiava pri 0°C a kanylou premiestni do kvapkacieho lievika. K obsahu reakčnej nádoby sa pridávajú malé dávky (asi 1 ml) homogénnej zmesi (asi 4 x), čo napomôže zahájeniu reakcie. Asi po 15 minútach je reakcia zahájená (exotermia a kondenzácia par), vykurovací plášť sa odoberie a obsah kvapkacieho lievika sa prikvapkáva takou rýchlosťou, aby sa udržal spätný tok (1,5 hodiny). Vykurovací plášť sa opäť pripevní a spätný tok sa udržiava 1,5 hodiny (TLC 100% hexány R_f 0,67).

Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou (500 ml) a opatrným pridaním 1M kyseliny

chlorovodíkovej (200 ml, reakciou s nespotrebovaným horčikom dôjde k vývoju plynného vodíka). K vzniknutej zmesi sa pridá asi 50 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, aby sa rozpustila pevná látka. Celkový čas prídavku/rozkladania reakčnej zmesi je asi 1 hodina. Pridá sa nasýtený vodný roztok chloridu sodného (300 ml) a produkt sa extrahuje hexánmi tak dlho, až sa už neodstraňuje produkt reaktívny voči manganistanu draselnému (asi 4 x 250 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (250 ml), vysušia síranom sodným a skoncentrujú na olej (asi 200 g). Produkt sa predestiluje pri 78 až 83°C za tlaku 2 kPa (131 g, 64 %). (Alternatívne spracovanie je opísané na str. 419, Fieser a Fieser, zv. I, Reagents for Organic Synthesis, Wiley, NY, NY, USA, 1967.)

B) 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-metanonaftalén-2,3-diol

S výnimkou spracovania a množstva oxidu osmičelého je spôsob založený na VanRheenen, V., Cha, D. Y., Hartley, W. M. Org. Syn. 1988, 6, 342.

Do 2litrovej trojhrdlej nádoby s guľatým dnom opatrenej adaptérom na prúd dusíka a mechanickým miešadlom sa predloží 1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén (79,5 g, 560 mmol) miešaný v acetóne (800 ml) a vode (100 ml) a N-metylmorfolín-N-oxid (67,5 g, 576 mmol). K vzniknutej zmesi sa pridá oxid osmičelý (OsO_4) (15 ml 15 mol% terc-butanolového roztoku, 1,48 mmol, 0,26 mol%). Výsledná zmes sa intenzívne mieša a po 60 hodinách prefiltruje. Biely produkt sa opláchne acetónom a vysuší na vzduchu (60,9 g). Matečný lúh sa skoncentruje na olejovitú pevnú látku. Po triturácii s acetónom, odfiltrovaní a opláchnutí acetónom sa získa 27,4 g produktu. Celkový výťažok je 88,3 g (89 %). (TLC 50% etylacetát v hexánoch R_f asi 0,5). Teplota topenia 176 až 177,5°C.

C) 10-Benzyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

Spôsob založený na Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A., Shah, R. D., J. Org. Chem., 1996, 61, 3849 a Mazzocchi, P. H., Stahly, B. C., J. Med. Chem., 1979, 22, 455.

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-metanonaftalén-2,3-diol (40 g, 227,3 mmol) sa v 2litrovej nádobe s guľatým dnom pod atmosférou dusíka za chladenia vo vodnom kúpeli (asi 10°C) mieša vo vode (1050 ml) a 1,2-dichlóretáne (DCE) (420 ml). K vzniknutej zmesi sa pridá jodistan sodný (NaIO₄) (51 g, 239 mmol) a trietylbenzylamóniumchlorid (Et₃BnNCl) (50 mg). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša (mierna počiatočná exotermia). Potom sa oddelia vrstvy a vodná vrstva sa extrahuje DCE (200 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (4 x 200 ml, alebo kým pri vodnom premývacom lúhu nie je pozorovaná žiadna reakcia škrob-jodid), potom vysuší zmotkom vaty a pridá sa k nej benzylamín (25,5 g, 238,6 mmol). Výsledná zmes sa 2 minúty mieša a ihneď potom počas 10 minút pridá k zmesi natriumtriacetoxybórhydridu (NaHB(OAc)₃) v 1,2-dichlóretáne (pozri ďalej).

V oddelenej 2litrovej nádobe s guľatým dnom sa pod atmosférou dusíka pri 0°C za chladenia v ľadovom kúpeli magnetickým miešadlom mieša natriumtriacetoxybórhydrid (154 g, 0,727 mmol) v 1,2-dichlóretáne (800 ml) K tejto zmesi sa počas 10 minút pridá zmes pripravená podľa predchádzajúceho odseku, a to ihneď po zmiešaní dialdehydu a amínu. Výsledná oranžová zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a 30 až 60 minút mieša.

Reakčná zmes sa najskôr rozloží opatrným prídavkom nasýteného roztoku uhličitanu sodného (Na₂CO₃) (asi 300 ml) a vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša (pH 9). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmétánom (2 x 300 ml).

Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (200 ml), vysuší zotkom vaty a odparí na červený olej. Tento zvyšok sa rozpustí v minimálnom dietylétere a dietyléterový roztok sa nechá prejsť cez vrstvu silikagélu (7,62 x 10,16 cm) pri použití 15% etylacetátu (EtOAc) v hexánoch s 1 % 37% vodného roztoku hydroxidu amónného (NH₄OH), aby sa odstránilo východiskové červené zafarbenie. Filtrát sa skoncentruje na svetložltý olej (48,5 g, 194,8 mmol, 85,7 %). (TLC 10% etylacetát v hexánoch, R_f 0,75). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (m, 7H), 6,89 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,67 (d, J = 10,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 250,3 [(M+1)⁺].

D) 10-Azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

Alternatívny spôsob syntézy pozri v Mazzocchi, P. H., Stahly, B. C., J. Med. Chem. 1979, 22, 455.

10-Benzyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7)3,5-trién (70,65 g, 284 mmol) sa mieša v etylacetáte (250 ml) a pomaly za chladenia v ľadovom kúpeli zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (1,03 ekv.). Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a premyje etylacetátom. Pevná látka sa rozpustí v metanole (250 ml) v Parrovej nádobe. K vzniknutému roztoku sa pridá hydroxid paladnatý (7 g 20% hmotn./na uhlíku). Vzniknutá zmes sa trepe za tlaku vodíka 343,5 až 274,8 kPa počas 24 hodín, alebo kým reakcia nie je podľa TLC dokončená. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu celitu a skoncentruje. Olejovitý pevný zvyšok sa azeotropicky predestiluje s metanolom (3 x), potom tritureje s acetónom a zmieša s etyléterom (Et₂O), aby sa vyzrážal produkt, ktorý sa potom odfiltruje. Po skoncentrovaní matečných lúhov a druhom spracovaní sa získa špinavo biela pevná látka (48,95 g, 251 mmol, 88 %). (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (d, J = 12,5 Hz,

2H), 2,41 (m, 1H), 1,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 160,2 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 2

4-Fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién- hydrochlorid

A) 6-Fluór-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén

Eisch, J. J., Burlinson, N. E., J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 753 až 761; Paquette, L. A., Cottrell, D. M., Snow, R. A., J. Amer. Chem. Soc. 1997, 99, 3723 až 3733.

V 75ml trojhrdlej nádobe s guľatým dnom vysušenej plameňom, ktorá je opatrená neekvalizačným kvapkacím lievikom s adaptérom na prúd dusíka, magnetickým miešadlom a výkonným chladičom s adaptérom na prúd dusíka sa miešajú horčíkové hobliny (0,66 g, 27,2 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml). Obsah nádoby sa pri použití odnímateľného vykurovacieho pláštá za miešania zahrieva k spätnému toku. K vzniknutej zmesi sa pridá 2,5-difluórbrómbenzén (0,1 g) a potom 3M etylmagnéziumbromid (EtMgBr) v tetrahydrofuráne (0,1 ml). Kvapkací lievnik sa naplní homogénnou zmesou cyklopentadiénu (1,71 g, 25,9 mmol) a 2,5-difluórbrómbenzénu (5,0 g, 25,9 mmol). K obsahu reakčnej nádoby sa pridávajú malé dávky (asi 0,2 ml) homogénnej zmesi (asi 4 x), čo napomôže zahájeniu reakcie. Asi po 15 minútach je reakcia zahájená (exotermia a kondenzácia pary). Zmes sa počas pridávania obsahu kvapkacieho lievika podľa potreby zahrieva. Reakčná zmes sa potom 1 hodinu udržuje pri teplote spätného toku.

Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou (20 ml), potom sa k nej pridá 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (20 ml), aby sa rozpustila pevná látka. K zmesi sa pridá nasýtený vodný roztok chloridu

sodného (30 ml) a produkt sa extrahuje hexánmi (4 x 25 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (25 ml), vysušia síranom sodným, prefiltrujú cez vrstvu silikagélu pri použití hexánov, ako premývacej kvapaliny. Filtrát sa skoncentruje a olejovitý zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití hexánov, ako elučného činidla. Získa sa olej (780 mg, 19 %). (TLC hexány R_f 0,38). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (brs, 1H), 6,78 (brs, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,87 (brs, 2H), 2,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

B) 6-Fluór-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalén-2,3-diol

6-Fluór-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén (680 mg, 4,22 mmol) a N-metylmorfolín-N-oxid (599 mg, 4,43 mmol) sa miešajú v acetóne (50 ml) a vode (5 ml). K vzniknutej zmesi sa pridá roztok oxidu osmičelého (0,2 ml, 2,5% hmotn. roztok v terc-butanole, 0,02 mmol). Po 72 hodinách sa k výslednej zmesi pridá fluorisil (5 g) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (3 ml). Získaná zmes sa 1 hodinu mieša a potom sa z nej odfiltruje fluorisil. Filtrát sa skoncentruje na kryštalický produkt, ktorý sa tritureje s acetónom a odfiltruje (524 mg, 64 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,10 (dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,75 (ddd, $J = 8,0, 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 2,22 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 10,0, 1,5$ Hz, 1H). GCMS m/z 194 (M^+).

C) 10-Benzyl-4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién

6-Fluór-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalén-2,3-diol (524 mg, 2,68 mmol) a trietylbenzylamóniumchlorid (Et_3BnNCl) (10 mg) sa intenzívne miešajú v dichlóretáne (15 ml) a vode (45 ml). Vzniknutá zmes sa potom zmieša s

jodistanom sodným (0,603 mg, 2,82 mmol). Po 1,5 hodine sa oddelia vrstvy a vodná vrstva sa extrahuje 1,2-dichlór-etánom (DCE) (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa pre-mývajú vodou (4 x 20 ml), kým na škrobovom-jodidovom papierku nie je pozorovaná žiadna reakcia, a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (20 ml). Organická vrstva sa vysuší zmotkom vaty a zmieša s benzylamínom (0,308 ml, 2,82 mmol). Vzniknutá zmes sa 2 minúty mieša a premiestni do kvapkacieho lievika. Tento roztok sa počas asi 10 minút pridá k intenzívne miešanej zmesi natriumtriacetoxybórhydridu (1,82 g, 8,58 mmol) (chladenej na 0°C) v 1,2-dichlór-etáne (50 ml). Po dokončení prídavku sa reakčná zmes bez chladenia 2 hodiny mieša a rozloží nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (100 ml). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša, oddelia sa vrstvy a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysušia zmotkom vaty a skoncentrujú. Chromatografiou na silikagéli sa získa olej (520 mg, 80 %). (TLC 2% acetón/dichlórmetán R_f 0,40). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,č8 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,69 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H).

D) 4-Fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

10-Benzyl-4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién (390 mg, 1,461 mmol), mravčan amónny (3,04 g, 48,2 mmol) a 10% hydroxid paladnatý na uhlíku (30 mg) sa zmiešajú v metanole (50 ml). Vzniknutá zmes sa 1,5 hodiny pod atmosférou dusíka zahrieva k spätnému toku, pridá sa k nej mravčan amónny (1,0 g) a v refluxovaní sa pokračuje 0,5 hodiny. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu celitu, ktorá sa opláchne metanolom. Filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (30 ml) a produkt sa extrahuje metylénchloridom (3 x 25 ml).

Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysuší zmotkom vaty a skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s 2M chlorovodíkom v metanole (5 ml) a vzniknutá zmes sa skoncentruje. Zvyšok sa vyberie do minimálneho metanolu a metanolický roztok sa nasýti dietyléterom. Po 18hodinovom miešaní sa filtráciou zhromaždia biele kryštály (86 mg, 28 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,27). (údaje pre voľnú bázu) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 12,0 Hz, 2), 2,37 (m, 1H), 1,87 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 178,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia hydrochloridovej soli: 260 až 262°C.

P r í k l a d 3

4-Metyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 1 a 2 pri použití 2-fluór-5-metylbrómbenzénu, ako východiskovej látky. (údaje pre voľnú bázu) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,04 (d, J = 7,5 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,5, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 174,2 [(M+1)⁺]. (hydrochloridová soľ): teplota topenia 254 až 255°C. Analýza pre C₁₂H₁₂F₃N.HCl.1/3H₂O: vyrátané: 53,44, H 5,11, N 5,19, zistené: 53,73, H 4,82, N 5,15.

P r í k l a d 4

4-Trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién-hydrochlorid

Pozri Grunewald, G. L., Paradkar, V. M., Pazhenchevsky B., Pleiss, M. A., Sall, D. J., Seibel, W. L., Reitz, T. J., J. Org. Chem., 1983, 48, 2321 až 2327. Grunewald, G. L.,

Markovich, K. M., Sall, D. J., J. Med. Chem. 1987, 30, 2191 až 2208.

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 1 a 2 pri použití 2-fluór-5-trifluórmetylbrómbenzénu, ako východiskovej látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$, Hz, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,21 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H. APCI MS m/e 228,2 [(M+1) $^+$]. (hydrochloridová soľ): teplota topenia 244 až 246°C. Analýza pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: vyrátané: C 53,44, H 5,11, N 5,19, zistené: C 53,77, H 4,82, N 5,18.

P r í k l a d 5

3-Trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hydrochlorid

Pozri Grunewald, G. L., Paradkar, V. M., Pazhenchevsky B., Pleiss, M. A., Sall, D. J., Seibel, W. L., Reitz, T. J., J. Org. Chem., 1983, 48, 2321 až 2327. Grunewald, G. L., Markovich, K. M., Sall, D. J., J. Med. Chem. 1987, 30, 2191 až 2208.

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 1 a 2 pri použití 2-fluór-6-trifluórmetylbrómbenzénu, ako východiskovej látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,67-7,50 (3H), 3,65 (brs, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 228,2 [(M+1) $^+$]. Teplota topenia hydrochloridovej soli: 275 až 277°C. Analýza pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: vyrátané: C 53,44, H 5,11, N 5,19, zistené: C 53,73, H 4,83, N 5,16.

P r í k l a d 6

3-Fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

A) 2,6-Difluórjódbenzén

Pozri Roe, A. M., Burton, R. A., Willey, G. L., Baines, M. W., Rasmussen, A. C., J. Med. Chem. 1968, 11, 814 až 819; Tamborski, C., Soloski, E., J. Org. Chem. 1966, 31, 746 až 749; Grunewald, G. L., Arrington, H. S., Bartlett, W. J., Reitz, T. J., Sall, D. J., J. Med. Chem. 1986, 29, 1972 až 1982.

1,3-Difluórbenzén (57,05 g, 0,5M) v tetrahydrofuráne (75 ml) sa pri -78°C pod atmosférou dusíka pridá k miešanému roztoku n-butyllítia (n-BuLi) (200 ml, 2,5M v hexánoch, 0,5 mol) a tetrahydrofuránu (500 ml). Pridávanie sa uskutočňuje tak, aby sa vnútorná teplota udržala pod -70°C. Celkový čas prídavku robí asi $\frac{1}{2}$ hodiny. Výsledná suspenzia sa mieša ďalšiu 0,5 hodinu a výsledná disperzia sa zmieša s roztokom jódu (126,9 g, 0,5 mol) v tetrahydrofuráne (300 ml) takou rýchlosťou, aby sa vnútorná teplota udržala pod -70°C. Po dokončení prídavku sa reakčná zmes nechá zahriať na teplotu miestnosti a zmieša s vodou (100 ml) a 10% vodným roztokom tiosíranu sodného (100 ml) a mieša. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje hexánmi (2 x 250 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú 10% vodným roztokom tiosíranu sodného (100 ml), vodou (100 ml), nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (100 ml), vysušia síranom sodným a prefiltrujú. Filtrát sa skoncentruje na žltý olejovitý zvyšok (106,5 g). Destiláciou za tlaku asi 133 až 667 Pa pri asi 80°C sa získa svetložltý olej (89,5 g, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 1H), 6,87 (m, 2H). GCMS m/e 240 (M⁺).

B) 5-Fluór-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén

Roztok 2,6-difluórjódbenzénu (5,0 g, 20,8 mmol) a cyklopentadiénu (2,07 g, 31,3 mmol) sa pod atmosférou dusíka pri 0°C mieša v petrolétere (70 ml, 40 až 60°C). Vzniknutá zmes sa po kvapkách počas 10 minút zmieša s n-butyllítium (8,74 ml, 2,5M v hexánoch, 21,8 mmol). Po 15 minútach sa reakčná zmes rozloží prídavkom vodného 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a produkt sa extrahuje hexánmi (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (50 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa odparí. Chromatografiou na silikagéli sa získa produkt vo forme oleja (1,5 g, 45 %). (TLC hexány R_f 0,55). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (ddd, $J = 7,0, 1,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,96 (ddd, $J = 8,5, 8,3, 7,0$ Hz, 1H), 6,86 (brs, 2H), 6,72 (ddd, $J = 8,5, 3,0, 0,8$ Hz, 1H), 4,25 (brs, 1H), 3,98 (brs, 1H), 2,36 (ddd, $J = 7,2, 1,7, 1,7$ Hz, 1H), 2,30 (ddd, $J = 7,2, 1,7, 1,5$ Hz, 1H), GCMS m/e 160 (M^+).

C) 3-Fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobmi opísanými v príklade 2 B, C a D pri použití 5-fluór-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalénu, ako východiskovej látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,36 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 5,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,62 (brs, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 178,4 [$(\text{M}+1)^+$]. Teplota topenia 269 až 271°C.

P r í k l a d 7

4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

A) 1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triën-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Hydrochloridová soľ 10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-triénu (12,4 g, 63,9 mmol) sa mieša v dichlórmetáne (200 ml). Výsledná zmes sa ochladí v ľadovej kúpeli a zmieša s pyridínom (12,65 g, 160 mmol) a potom počas 10 minút s trifluóroctovou kyselinou (TFAA) (16,8 g, 11,3 ml, 80 mmol) z kvapkacieho lievika. Po asi 3 hodinách sa vzniknutý roztok naleje do 0,5M vodnej kyseliny chlorovodíkovej (200 ml) a oddelia sa vrstvy. Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú 0,5M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (50 ml), vodou (2 x 50 ml) a nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Roztok sa vysuší filtráciou cez vrstvu vaty, zriedi asi 3% etylacetátom a prefiltruje cez 5cm vrstvu silikagélu eluovanú asi 3% etylacetátom v dichlórmetáne. Po skoncentrovaní sa získa číry olej, ktorý vykryštalizuje za vzniku bielych ihličiek (15,35 g, 60,2 mmol, 94 %). (TLC 30% etylacetát v hexánoch R_f 0,53).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (m, 4H), 4,29 (brd, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,84 (brd, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 12,6, 1,5$ Hz, 1H), 3,21 (brs, 1H), 3,10 (brs, 1H), 3,10 (brd, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H). GCMS m/e 255 (M^+). Teplota topenia 67 až 68°C.

B) 1-(4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triën-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (založené na spôsobe opísanom v Coon, C. L., Blucher, W. G., Hill. M. E., J. Org. Chem. 1973, 25, 4243)

K roztoku trifluórmétánsulfónovej kyseliny (2,4 ml, 13,7 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) miešanom pri 0°C sa pomaly pridá kyselina dusičná (0,58 ml, 27,4 mmol) za vzniku bielej zrazeniny. Po 10 minútach sa vzniknutá zmes ochladí

na -78°C a počas 5 minút po kvapkách zmieša s 1-(10-azatri-
cyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-tri-
fluóretanóm (3,5 g, 13,7 mmol) v dichlórmetáne (15 ml)
z kvapkacieho lievika. Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri
 -78°C , potom na 1 hodinu zahreje na 0°C a naleje k intenzí-
vne miešanému ľadu (100 g). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva
sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 30 ml). Organické vrstvy
sa spoja a premyjú vodou (3 x 30 ml). Spojené organické
vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhiči-
tanu sodného (20 ml) a vodou (20 ml), vysušia cez vrstvu
vaty a skoncentrujú na oranžový olej, ktorý počas státia
stuhne (4,2 g). Chromatografiou sa získa čistý produkt vo
forme kryštalickej pevnej látky (3,2 g, 78 %). (TLC 30%
etylacetát v hexánoch R_f 0,23). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ
8,12 (brd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,37 (brd, $J =$
8,0 Hz, 1H), 4,38 (brd, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,94 (brd, $J =$
12,6 Hz, 1H), 3,59 (brd, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m,
2H), 3,18 (brd, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (d,
 $J = 10,8$ Hz, 1H). GCMS m/e 300 (M^+).

C) 4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triën-
-hydrochlorid

1-(4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (182 mg, 0,61 mmol) sa
18 hodín pri 70°C mieša s uhličitanom sodným (160 mg, 1,21
mmol) v metanole (3 ml) a vodou (1 ml). Výsledná zmes sa
skoncentruje a k zvyšku sa pridá voda. Vodná zmes sa extra-
huje dichlórmetánom. Organická vrstva sa extrahuje 1M vodnou
kyselinou chlorovodíkovou (3 x 20 ml) a kyslá vrstva sa pre-
myje dichlórmetánom (2 x 20 ml). Vodná vrstva sa zalkalizuje
na pH asi 10 pevným uhličitanom sodným a produkt sa extra-
huje dichlórmetánom (3 x 30 ml). Organická vrstva sa vysuší
filtráciou cez vrstvu vaty a skoncentruje. Olejovitý zvyšok
sa rozpustí v metanole a metanolický roztok sa zmieša s 1M
chlorovodíkom v metanole. Výsledná zmes sa skoncentruje na

pevný zvyšok, ktorý sa prekryštalizuje zo zmesi metanolu a dietyléteru. Získa sa produkt vo forme bielej pevnej látky (73 mg, 50 %). (TLC 5% metanol v dichlórmetáne s NH_3 R_f 0,38). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,21 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,43 (brs, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 13,0, 13,0$ Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/z 205,1 $[(M+1)^+]$. Teplota topenia: 265 až 270°C.

P r í k l a d 8

4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién (500 mg, 2,08 mmol) sa mieša v 1,4-dioxáne (40 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša s nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (15 ml). K výslednej zmesi sa pridá diterc-butylidikarbonát (1,8 g, 8,31 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša a zmieša s vodou (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (4 x 30 ml), vysuší filtráciou cez vrstvu vaty a filtrát sa skoncentruje na olejovitý zvyšok (500 mg, 91 %).

Tento olej (500 mg, 1,64 mmol) sa rozpustí v metanole (30 ml). Metanolický roztok sa zmieša s 10% paládiom na uhlíku (asi 50 mg). Reakčná zmes sa 1 hodinu hydrogenuje pod atmosférou vodíka za tlaku 309,15 kPa, prefiltruje cez celit a skoncentruje na číry olej (397 mg, 88 %).

Tento olej (50 mg, 0,18 mmol) sa 2 hodiny mieša v 3M chlorovodíku v etylacetáte (3 ml). Výsledná zmes sa skoncentruje na bielu pevnú látku (25 mg, 56 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,38 - 7,10 (3H), 3,60 (brs, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (d, $J =$

11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 175,1 [(M+1)⁺]. Teplota topenia: 189 až 192°C.

P r í k l a d 9

N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl]-
-acetamid-hydrochlorid

A) 1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Hydrogenáciou 1-(4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanónu (2,0 g,
6,66 mmol) pod atmosférou vodíku za tlaku 274,8 kPa v prí-
tomnosti 10% paládia na uhlíku (200 mg) v metanole počas
1,5 hodiny a po filtrácii cez celit a skoncentrovaní sa
získa žltý olej (1,7 g). (TLC 50% etylacetát/hexány R_f
0,27). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (m, 1H), 6,64 (brs,
1H), 6,57 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,50 (m,
1H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (d, J = 10,8
Hz, 1H). GCMS m/z 270 (M⁺).

B) N-(10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid

1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (850 mg, 3,14 mmol) sa
mieša v dichlórmetáne (5 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša s tri-
etylaminom (0,53 ml, 3,76 mmol) a acetylchloridom (0,23 ml,
3,2 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša a štandardne sprá-
cuje hydrogenuhlíčanom sodným. Výsledný olej sa chromato-
grafuje, čím sa získa číry olej (850 mg, 87 %). (50% etyl-
acetát v hexánoch R_f 0,28).

C) N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl]-
-acetamid-hydrochlorid

N-(10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid (100 mg, 0,32 mmol) sa 18 hodín pri 70°C mieša s uhličitanom sodným (70 mg, 0,64 mmol) v metanole (10 ml) a vode (2 ml). Výsledná zmes sa skoncentruje a pridá sa k nej voda. Produkt sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa extrahuje 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (3 x 20 ml). Kyslá vrstva sa premyje etylacetátom (2 x 20 ml). Vodná vrstva sa pevným uhličitanom sodným zalkalizuje na pH asi 10 a produkt sa extrahuje etylacetátom (3 x 20 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v metanole a metanolický roztok sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (3 ml). Výsledná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi metanolu a dietyléteru, čím sa získa pevná látka (40 mg, 50 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,98 (s, 1H), 9,02 (brm, NH), 7,65 (s, 1H), 7,55 (brs, NH), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/z 217,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia: 225 až 230°C.

P r í k l a d 1 0

6-Metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

A) N-(10-Trifluórtioacetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)tioacetamid

N-(10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid (850 mg, 2,72 mmol) a 2,4-bis(4-metoxifyfenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetán-2,4-disulfid (Lawessonove činidlo) (1,1 g, 2,72 mmol) sa zmieša v toluéne (10 ml). Vzniknutá zmes sa 1,5 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a spracuje etylacetátom/nasýteným

vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a prefiltruje. Filtrát sa skoncentruje a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli. Získa sa 410 mg (44 %) produktu. (50% etylacetát v hexánoch R_f 0,38).

B. 6-Metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

Hore uvedený olej, 2,2,2-trifluór-N-(10-trifluórtioacetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)tioacetamid (360 mg, 1,05 mmol) sa rozpustí v metanole (10 ml) a 1M hydroxide sodnom (5 ml). Vzniknutý roztok sa pridá k ferokyanidu draselnému ($K_3Fe(CN)_6$) (1,72 g, 5,23 mmol) vo vode (10 ml). Výsledná zmes sa 1,5 hodiny zahrieva na 60°C, ochladí, skoncentruje a spracuje etylacetátom/vodou. Táto látka sa mieša v dioxáne (20 ml) a zmieša s vodou (50 ml). K vodnej zmesi sa pridá uhličitan sodný, aby sa dosiahlo pH 10. K takto získanej zmesi sa pridá diterc-butyldikarbonát (436 mg, 2,00 mmol). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša a potom skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s vodou a vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Produkt sa chromatografuje na silikagéli (30% etylacetát v hexánoch, R_f 0,41), čím sa získa olej (100 mg).

Získaný produkt sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (3 ml) a vzniknutá zmes sa asi 15 minút zahrieva k spätnému toku a potom skoncentruje. Pevný zvyšok sa podrobí azeotropickej destilácii s dichlórmetánom (2 x). Pevný produkt sa rozpustí v minimálnom množstve metanolu a metanolický roztok sa nasýti dietyléterom a mieša. Filtráciou sa zhromaždí biely kryštalický prášok (40 mg, 14 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,46 (s, NH), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (brm, NH), 3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H). APCI MS m/e 231,1 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 183 až 184°C.

P r í k l a d 1 1

4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

- A) 1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (Založené na spôsobu opísanom v Coon, C. L., Blucher, W. G., Hill, M. E., J. Org. Chem., 1973, 25, 4243. Ďalší príbuzný príklad dinitrácie pozri v Tanida, H., Ishitobi, H., Irie, T., Tsushima, T., J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 4512.)

K roztoku trifluórmetánsulfónovej kyseliny (79,8 ml, 902,1 mmol) v dichlórmetáne (550 ml) miešanému pri 0°C sa pomaly pridá kyselina dusičná (19,1 ml, 450,9 mmol), pričom dôjde k vzniku bielej zrazeniny. Po 10 minútach sa k vzniknutej zmesi z kvapkacieho lievika počas 30 minút prikvapká 1-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (50 g, 196 mmol) v dichlórmetáne (300 ml). Reakčná zmes sa 2,5 hodiny mieša pri 0°C, potom 24 hodín pri teplote miestnosti a naleje do intenzívne miešanej zmesi vody (500 ml) a ľadu (400 g). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa reextrahuje dichlórmetánom (3 x 300 ml). Organické vrstvy sa spoja a premyjú vodou (3 x 300 ml). Spojené vodné vrstvy sa reextrahujú dichlórmetánom (2 x 100 ml). Organické vrstvy sa spoja a premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a vodou (200 ml), vysušia filtráciou cez vrstvu vaty a skoncentrujú. Pevný zvyšok sa tritureje zo zmesi etylacetátu a hexánov, výsledná biela pevná látka sa odfiltruje a vysuší (52 g, 151 mmol, 77 %). Matečný lúh sa chromatografuje, čím sa získa ešte 4,0 g produktu. Celkom sa získa 56,0 g (82,8 %) produktu. (TLC 50% etylacetát v hexánoch R_f 0,29). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,39 (brd, J = 13,0 Hz, 1H), 3,98 (brd, J = 13,0 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,49 (brs, 1H), 3,44 (brs, 1H), 3,24 (brd,

J = 12,6 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,14 (d, J = 11,5 Hz, 1H). GCMS m/e 345 (M⁺).

B) 4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (3,7 g, 10,7 mmol) a uhličitan sodný (2,3 g, 21,4 mmol) sa zmiešajú v metanole (50 ml) a vode (20 ml). Výsledná zmes sa 18 hodín zahrieva k spätnému toku, potom ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s vodou a vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 50 ml). Po vysušení filtráciou cez vrstvu vaty a skoncentrovaní sa zvyšok chromatografuje. Získa sa hnedá pevná látka (1,9 g, 71 %). (TLC 5% metanol v dichlórmetáne + NH₃ R_f 0,36). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,11 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 249 (M⁺).

P r í k l a d 1 2

6-Metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

A) terc-Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny

4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién (1,9 g, 7,6 mmol) sa mieša v 1,4-dioxáne (75 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša s nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (10 ml). K výslednej zmesi sa pridá diterc-butyldikarbonát (3,31 g, 15,2 mmol). Reakčná zmes sa mieša 6 hodín a potom zmieša s vodou (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (4 x 25 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa podrobí chromatografii, čím sa získa produkt (1,9 g, 71 %). (TLC

30% EtOAc/hexány (NH₃) R_f 0,58) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (brs, 1H), 7,72 (brs, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,39 (brs, 1H), 3,27 (brs, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H).

B) *tert*-Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny

tert-Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (1,9 g, 5,44 mmol) sa hydrogenuje v metanole za tlaku vodíka 309,15 kPa v prítomnosti 10% paládia na uhlíku (100 mg) počas 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu celitu a filtrát sa skoncentruje na bielu pevnú látku (1,57 g, 100 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,14).

C) *tert*-Butylester 6-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny (podmienky pozri v Segelstein, B. E., Chenard, B. L., Macor, J. E., Post, R. J., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897)

tert-Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (700 mg, 2,42 mmol) sa rozpustí v etanole (10 ml) a kyseline octovej (HOAc) (1 ml). Výsledný roztok sa zmieša s 1-etoxyetylénmalononitrilom (329 mg, 2,42 mmol). Výsledná zmes sa zahreje na 60 °C a 18 hodín mieša, potom ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s vodou a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného, extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml), vysuší síranom sodným a prefiltruje. Filtrát sa skoncentruje a zvyšok sa podrobí chromatografii, čím sa získa hnedá pevná látka (247 mg, 36 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28).

D) *tert*-Butylester 6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbo-

xylovej kyseliny (podmienky pozri v Pilarski, B., Liebigs. Ann. Chem. 1983, 1078)

terc-Butylester 6-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny (80 mg, 0,267 mmol) sa mieša v 50% vodnom roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a DMSO (1 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša s 1-jódpropánom (0,03 ml, 0,321 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 40°C, ochladí a zmieša s vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou (3 x), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje na olej (90 mg, 0,253 mmol). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,15).

E) 6-Metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

terc-Butylester 6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny (90 mg, 0,253 mmol) sa rozpustí v 3M chlorovodíku v etylacetáte (5 ml). Výsledný roztok sa 0,5 hodiny zahrieva na 100°C, potom ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa suspenduje v etylacetáte a výsledná suspenzia sa prefiltruje. Získa sa biela pevná látka (25 mg, 34 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,56 (s, NH), 7,91 (s, 1H), 7,83 (brm, NH), 7,74 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 0,97 (m, 3H). Teplota topenia 147 až 150°C.

P r í k l a d 1 3

5,7,13-Triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

A) *tert*-Butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny (podmienky pozri v Segelstein, B. E., Chenard, B. L., Macor, J. E., Post, R. J., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897)

tert-Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 3,45 mmol) sa rozpustí v etanole (10 ml) a kyseline octovej (HOAc) (1 ml). Výsledný roztok sa zmieša s etoxymetylénmalononitrilom (421 mg, 3,45 mmol). Výsledná zmes sa zahreje na 60°C a 18 hodín mieša, potom ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s vodou a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného, extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml), vysuší síranom sodným a prefiltruje. Filtrát sa skoncentruje a zvyšok sa podrobí chromatografii, čím sa získa hnedá pevná látka (580 mg, 56 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28).

B) 5,7,13-Triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

tert-Butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny sa premení na zlúčeninu uvedenú v nadpise spôsobom opísaným v príklade 12E. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8,95 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,31 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 200,1 [(M+1)⁺]. Teplota topenia nad 250°C.

P r í k l a d 1 4

7-Metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

Pri použití spôsobov opísaných v príklade 12D sa *terc*-butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny premení na titulnú zlúčeninu reakciou s jódmetánom a následnou deprotekciovou reakciou podľa príkladu 12E. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,33 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 214,2 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 1 5

6-Metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

terc-Butylester 6-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny sa premení na titulnú zlúčeninu spôsobom opísaným v príklade 12E. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (brm, NH), 7,77 (brm, NH), 7,70 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (brd, J = 11,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (d, J = 10,8 Hz, 1H). GCMS m/e 213,5 (M⁺).

P r í k l a d 1 6

6,7-Dimetyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

Pri použití spôsobov opísaných v príklade 12D sa *terc*-butylester 6-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny premení na titulnú zlúčeninu reakciou s jódmetánom a následnou deprotekciovou reakciou podľa príkladu 12E. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (s, NH), 7,84 (s, 1H), 7,82 (brm, NH), 7,72 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H),

2,82 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 228,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 225 až 230 °C.

P r í k l a d 1 7

7-Propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

Pri použití spôsobov opísaných v príklade 12D sa terc-butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny premení na titulnú zlúčeninu reakciou s jódpropánom a následnou deprotekciovou reakciou podľa príkladu 12E. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 9,45 (brs, NH), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (brm, NH), 4,43 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 7,83 (brm, NH), 4,43 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,93 (m, 3H). APCI MS m/e 242,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 170 až 171 °C (subl.).

P r í k l a d 1 8

7-Butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

A) terc-Butylester 4-butylamino-5-nitro-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny
(podmienky pozri v Senskey, M. D., Bradshaw, J. D., Tessier,
C. A., Youngs, W. J., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6217)

terc-Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (500 mg, 1,43 mmol) a 1-butylamín (1,42 ml, 14,3 mmol) sa zmieša v tetrahydrofuráne (5 ml). Vzniknutá zmes sa 4 hodiny mieša a potom zriedi etylacetátom (50 ml). Etylacetátová zmes sa premyje

vodou (3 x 30 ml), vysuší síranom sodným a prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa nechá prejsť cez filtračný stĺpec silikagélu, aby sa odstránili východiskové nečistoty, pri použití 30% etylacetátu v hexánoch (510 mg, 1,41 mmol, 99 %).

B) *tert*-Butylester 4-butylamino-5-amino-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny

tert-Butylester 4-butylamino-5-nitro-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (460 mg, 1,27 mmol) sa mieša s mravčanom amónnym (850 mg, 12,7 mmol) a 10% hydroxidom paladnatým na uhlíku (50 mg) v metanole (20 ml), 1 hodinu zahrieva k spätnému toku a prefiltruje cez vrstvu celitu a skoncentruje. Pevná látka sa zmieša s nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného, extrahuje dichlórmetánom (3 x 30 ml) a vysuší filtráciou cez vrstvu vaty. Získa sa produkt vo forme oleja (440 mg, 100 %).

C) *tert*-Butylester 7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9,3,1,0^{2,10,0^{4,8}}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny

tert-Butylester 4-butylamino-5-amino-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (440 mg, 1,27 mmol) sa rozpustí v etanole (20 ml) a kyseline octovej (2 ml). Vzniknutý roztok sa zmieša s etoxymetylénmalononitrilom (186 mg, 1,52 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na 60°C, 18 hodín mieša, ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s vodou a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml), vysuší síranom sodným a prefiltruje. Filtrát sa skoncentruje a zvyšok podrobí chromatografii. Získa sa produkt vo forme

žltého oleja (400 mg, 89 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,70).

D) 7-Butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

terc-Butylester 7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny sa premení na titulnú zlúčeninu spôsobmi opísanými v príklade 12E. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,93 (brs, NH), 9,68 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (brm, NH), 7,87 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 204 až 208°C.

P r í k l a d 1 9

7-Izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

terc-Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny a izobutylamín sa pri použití spôsobov opísaných v príklade 18A až D premenia na titulnú zlúčeninu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 4H), 2,70 (dd, J = 12,8, 2,3 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 0,93 (m, 6H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 147 až 150°C (sublimácia).

P r í k l a d 2 0

6-Metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

A) *tert*-Butylester 6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny

tert-Butylester 4-amino-5-izobutylamino-10-azatriacyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (250 mg, 0,74 mmol) z príkladu 19B sa rozpustí v etanole (10 ml) a kyseline octovej (2 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša s 1-etoxyetylénmalononitrilom (118 mg, 0,87 mmol). Reakčná zmes sa podrobí postupu opísanému v príklade 18C (18 hodín) a potom podobným spôsobom spracuje. Získa sa produkt (TLC 3% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,57).

B) 6-Metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

tert-Butylester 6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karboxylovej kyseliny sa premení na titulnú zlúčeninu spôsobom opísaným v príklade 12E. APCI MS m/e 270,3 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 129 až 130°C (subl.)

P r í k l a d 2 1

7-Fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

Pri použití spôsobov opísaných v príklade 18A sa *tert*-butylester 4,5-dinitro-10-azatriacyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny a anilín po štvorhodinovej reakcii pri 75°C v kopulačnom stupni, premenia na *tert*-butylester 4-fenylamino-5-nitro-10-azatriacyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny. Tato zlúčenina sa pri použití spôsobov opísaných v príklade 18B, C a D premení na titulnú zlúčeninu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,08 (1H), 7,78 - 7,57 (m, 7H), 3,47 - 3,00 (m,

6H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 276,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 210 až 213°C.

P r í k l a d 2 2

6-Metyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

Pri použití spôsobov opísaných v príkladoch 21 a 20 sa terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny a anilín premenia na titulnú zlúčeninu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (s, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 3,46 - 2,99 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 290,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia nad 250°C.

P r í k l a d 2 3

7-Neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
deka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

Pri použití spôsobov opísaných v príklade 18A-D sa terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny a neopentylamín premenia na titulnú zlúčeninu. t-Boc prekurzor: GCMS m/e 369 (M⁺). Hydrochloridová soľ: teplota topenia nad 250°C.

P r í k l a d 2 4

6-Metyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hydrochlorid

Pri použití spôsobov opísaných v príkladoch 21 a 20 sa terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-

dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny a neopentyl-
amín premenia na titulnú zlúčeninu. ^1H NMR (400 MHz,
DMSO- d_6): 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (brs, NH), 4,41
(t, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47 - 3,26 (m, 6H),
2,20 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 0,90 (s, 9H).
t-Boc prekurzor: APCI MS m/e 384,2 [(M+1) $^+$]. Teplota
topenia nad 250°C.

P r í k l a d 2 5

6,7-Dimetyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0 2,11 0 4,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

(Založené na nasledujúcich postupoch: Jones, R. G.,
McLaughlin, K. C., Org. Syn. 1963, 4, 824; Ehrlich, J.
Bobert, M. T., J. Org. Chem., 1947, 522)

terc-Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0 2,7]-
dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (100 mg, 0,35
mmol) sa vo vode (5 ml) zahreje na 80°C. K vzniknutej zmesi
sa pod atmosférou dusíka počas 2 hodín pridá bután-2,3-dión
(0,034 ml, 0,38 mmol). Reakčná zmes sa ochladí na teplotu
miestnosti a extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml). Spojené
organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 30 ml), vysušia
síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje.
Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, čím sa získa olej
(120 mg, 100 %). Tento olej sa rozpustí v 2M chlorovodíku
v metanole (5 ml). Výsledný roztok sa 30 minút zahrieva k
spätnému toku a skoncentruje. Prekryštalizovaním zo zmesi
metanolu a dietyléteru sa získa biely prášok (50 mg, 43
%). (TLC EtOAc R_f 0,14). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,85
(s, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,32 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,10 (d,
 $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (d, $J =$
11,0 Hz, 1H). t-Boc prekurzor: APCI MS m/e 340,3 [(M+1) $^+$].

P r í k l a d 2 6

5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-(4,5-Diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

1-(4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (3,0 g, 8,70
mmol) v metanole (30 ml) sa hydrogenuje za tlaku vodíka
309,15 kPa v prítomnosti hydroxidu paladnatého (300 mg,
20% hmotn. na uhlíku, 10% hmotn.). Po 2,5 hodinách sa
reakčná zmes prefiltruje cez vrstvu celitu a opláčne
metanolom (30 ml). Výsledný roztok sa skoncentruje na
svetlohnedý olej, ktorý vykryštalizuje (2,42 g, 96 %).
(TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ R_f 0,56). APCI MS m/e 286,2 [(M+1)⁺].
Teplota topenia 129 až 131°C.

B) 1-(5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén)-2,2,2-trifluóretanón

1-(4,5-Diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (500 mg, 1,75
mmol) sa mieša v tetrahydrofuráne (2 ml). Výsledná zmes sa
zmieša s vodou (2 ml) a hydrátom adičnej zlúčeniny glyoxal-
-hydrogensiričitan sodný (931 mg, 3,50 mmol). Reakčná zmes
sa 2,5 hodiny mieša pri 55°C, potom ochladí na teplotu
miestnosti a extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml). Spojené
organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 30 ml), vysušia
síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje.
Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, čím sa získa
špinavo biely prášok (329 mg, 60 %). (TLC 25% EtOAc/
hexány R_f 0,40). Teplota topenia 164 až 166°C.

C) 5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
2(11),3,5,7,9-pentaén)-2,2,2-trifluóretanón (320 mg, 1,04
mmol) sa suspenduje v metanole (2,0 ml). Vzniknutá suspenzia
sa zmieša s uhličitanom sodným (221 mg, 2,08 mmol) vo vode
(2,0 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 70°C, potom
skoncentruje a zvyšok sa zmieša s vodou (20 ml). Vodná zmes
sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 10 ml). Organická vrstva
sa vysuší cez vrstvu vaty a skoncentruje. Získa sa svetlo-
žltý olej (183 mg, 83 %), ktorý počas státia stuhne (teplota
topenia 138 až 140°C). Táto látka sa rozpustí v metanole (10
ml). Metanolickej zmesi sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etyl-
acetáte (3 ml). Výsledná zmes sa skoncentruje a azeotropicky
odparí s metanolom (2 x 20 ml). Pevná látka sa prekryšťa-
lizuje zo zmesi metanolu a dietyléteru. Získa sa produkt vo
forme bielej pevnej látky (208 mg, 97 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂
(NH₃) R_f 0,26). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,94 (s, 2H),
8,12 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,35
(d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,0 Hz,
1H). GCMS m/e 211 (M⁺). Teplota topenia 225 až 230°C.

P r í k l a d 2 7

14-Metyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén (207 mg, 0,98 mmol) sa zmieša s 37%
vodným roztokom formaldehydu (1 ml) a kyselinou mravčou (1
ml). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu zahrieva na 80°C a potom
naleje do vody. Vodná zmes sa hydroxidom sodným zalkalizuje
na pH asi 11 a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa
vysuší síranom sodným, skoncentruje a zvyšok sa chromatogra-
fuje na silikagéli. Výsledná žltá pevná látka sa mieša v

metanole (2 ml) a zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (2 ml). Po skoncentrovaní sa pevný zvyšok prekryštalizuje zo zmesi metanolu a dietyléteru. Získa sa produkt vo forme bielej pevnej látky (70 mg, 27 %). (2% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,47). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (brs, 1H), 2,18 (brs, 3H), 1,84 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 226,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia nad 250°C.

P r í k l a d 2 8

5-Oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

A) 2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-nitro-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón

1-(4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (900 mg, 2,61 mmol) a octan draselný (KOAc) (2,6 g, 26,1 mmol) sa rozpustí v dimetylsulfoxide (10 ml). Výsledná zmes sa za miešania zahrieva na 100°C, ochladí a zriedi vodou (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje 80% etylacetátom v hexánoch (6 x 25 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (3 x 20 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa podrobí chromatografii, čím sa získa olej (575 mg, 70 %). (TLC 50% EtOAc/hexány (NH₃) R_f 0,56).

B) 2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-nitro-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón (575 mg, 1,82 mmol) v metanole sa 1,5 hodiny hydrogenuje za tlaku vodíka 309,15 kPa v prítomnosti 10% paládia na uhlíku (80 mg) a potom prefiltruje cez vrstvu celitu. Filtrát sa

skoncentruje na bielu pevnú látku (450 mg, 86 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,6). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6,67 - 6,59 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,94 (d, J = 10,5 Hz, 1H). GCMS m/e 286 (M⁺).

C) 2,2,2-Trifluór-1-(5-oxa-7,13-diazatetracyklo-[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén)etanón (Goldstein, S. W., Dambek, P. J., J. Het. Chem., 1990, 27, 335)

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón (150 mg, 0,524 mmol), trimetylortoformiát (0,19 ml, 1,73 mmol), pyridínium-p-toluénsulfónová kyselina (PPTS, 18 mg, 0,07 mmol) a xylény (10 ml) sa zmiešajú pod atmosférou dusíka a výsledná zmes sa mieša 18 hodín pri 135°C. Reakčná zmes sa ochladí, zmieša s vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakty sa vysušia síranom sodným, prefiltrujú a skoncentrujú. Zvyšok sa prečistí chromatografiou, čím sa získa olej (110 mg, 71 %). (TLC 20% EtOAc/hexány R_f 0,40).

D) 5-Oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

2,2,2-Trifluór-1-(5-oxa-7,13-diazatetracyklo-[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén)etanón (110 mg, 0,37 mmol) sa mieša v metanole. Výsledná zmes sa zmieša s uhličitanom sodným (78 mg, 0,74 mmol) vo vode (2 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 80°C a skoncentruje na pevný zvyšok, ktorý sa zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml). Produkt sa extrahuje do vodného 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej (2 x 40 ml), ktorý sa premyje etylacetátom a zneutralizuje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného na pH asi 10. Produkt sa extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml), vysuší síranom sodným, skoncen-

truje a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, čím sa získa olej. (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,19).

Tento olej sa rozpustí v metanole a metanolicný roztok sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (4 ml). Vzniknutá zmes sa skoncentruje a zvyšok sa mieša s minimálnym množstvom dichlórmetánu a nasýti hexánmi. Po 18 hodinách sa filtráciou zhromaždí produkt (55 mg, 63 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 201,03 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 2 9

6-Metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

A) 2,2,2-Trifluór-1-(6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-2(10),3,6,8-tetraén)etanón

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón (150 mg, 0,524 mmol), trietylortoacetát (0,34 ml, 1,83 mmol), pyridínium-p-toluénsulfónová kyselina (PPTS, 20 mg, 0,08 mmol) a xylény (10 ml) sa zmieša pod atmosférou dusíka a výsledná zmes sa mieša 18 hodín pri 135°C. Po spracovaní, izolácii a prečistení opísanom v príklade 28C sa získa titulná zlúčenina (90 mg, 55 %).

B) 6-Metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

2,2,2-Trifluór-1-(6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetra-
cyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-2(10),3,6,8-tetraén)etanón (90 mg, 0,30 mmol) sa mieša v metanole (5 ml). Metanolicná

zmes sa zmieša s uhličitanom sodným (61 mg, 0,58 mmol) vo vode (2 ml). Výsledná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 80°C a potom skoncentruje na pevný zvyšok, ktorý sa zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml). Výsledný roztok sa vysuší síranom sodným, skoncentruje a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli. Získa sa produkt vo forme oleja. (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,18). ¹H NMR (voľná báza) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 4H), 2,72 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H).

Tento olej sa rozpustí v metanole a metanolícký roztok sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (4 ml). Vzniknutá zmes sa skoncentruje a zvyšok sa mieša s minimálnym množstvom dichlórmetánu a nasýti hexánmi. Po 18 hodinách sa filtráciou zhromaždí produkt (10 mg, 13 %). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia nad 250°C.

P r í k l a d 3 0

2-Fluór-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-5-yl)benzamidhydrochlorid

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón (150 mg, 0,524 mmol), 2-fluórbenzoylchlorid (0,07 ml, 0,576 mmol), pyridínium-p-toluénsulfónová kyselina (PPTS, 20 mg, 0,08 mmol), pyridín (0,046 ml, 0,576 mmol) a xylény (5 ml) sa zmiešajú pod atmosférou dusíka a výsledná zmes sa 18 hodín mieša pri 135°C. Po 24 hodinách sa k nej pridá ďalší PPTS (50 mg) a v miešaní pri 135°C sa pokračuje ďalších 24 hodín. Po hore opísanom spracovaní sa získa surový produkt (145 mg, 0,375 mmol), ktorý sa zmieša s pevným uhličitanom sodným (80 mg, 0,75 mmol) v metanole (5 ml) a vode (2 ml). Vzniknutá zmes sa zahrieva k spätnému toku, po 3 hodinách ochladí a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje dichlórme-

tánom (4 x 40 ml), vysuší cez vrstvu vaty a chromatografuje, aby sa odstránila východisková nečistota, pri použití 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃). Surová látka sa zmieša s nadbytkom 3M chlorovodíka v etylacetáte. Vzniknutá zmes sa skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v minimálnom množstve metanolu. Metanolický roztok sa nasýti dietyléterom a mieša. Po štvorhodinovom miešaní sa odfiltruje produkt (85 mg, 68 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 313,1 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 125 až 130°C (sublimácia).

P r í k l a d 3 1

4-Chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

A) 1-(4-Chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Nasledujúcim spôsobom sa pripraví chlorid meďný: Síran meďnatý (4,3 g) a chlorid sodný (CuSO₄) (1,2 g) sa rozpustia v horúcej vode (14 ml). K horúcemu kyslému roztoku sa počas 5 minút pridajú hydrogensiričitan sodný (NaHSO₃) (1 g) a hydroxid sodný (NaOH) (690 mg) rozpustené vo vode (7 ml). Vyzrážaná pevná látka sa odfiltruje a opláchnu vodou.

1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (460 mg, 1,7 mmol) sa rozpustí vo vode (2 ml) a koncentrovanom roztoku kyseliny chlorovodíkovej (1 ml). Výsledná zmes sa potom ochladí na 0°C a po kvapkách zmieša s roztokom dusitanu sodného (NaNO₂) (275 mg) vo vode (1 ml). K vzniknutému roztoku sa počas 10 minút pridá chlorid meďný (pripravený hore opísaným spôsobom, 202 mg, 2,04 mmol) v koncentrovanom roztoku ky-

seliny chlorovodíkovej (2 ml) (pozorovaný vývoj plynu). Reakčný roztok sa 15 minút zahrieva na 60°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a extrahuje etylacetátom (4 x 30 ml). Po vysušení síranom sodným sa roztok prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa prefiltruje cez vrstvu silikagélu, aby sa odstránila nečistota, pri použití 50% etylacetátu v hexánoch. Získa sa olej (470 mg, 95 %).

B) 4-Chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

1-(4-Chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (470 mg, 1,62 mmol) a uhličitan sodný (344 mg, 3,24 mmol) v metanole (30 ml) a vode (10 ml) sa zahrievajú k spätnému toku. Po 2 hodinách sa reakčná zmes ochladí a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (4 x 40 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Žltý olejovitý surový produkt sa zmieša s nadbytkom chlorovodíka v etylacetáte a výsledná zmes sa skoncentruje. Zvyšok sa rozpustí v minimálnom množstve dichlórmetánu a dichlórmetánový roztok sa nasýti hexánmi a mieša. Po štvorhodinovom miešaní sa produkt zhromažďuje filtráciou (155 mg, 42 %). ¹H NMR (voľná báza) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H). ¹H NMR (hydrochloridová soľ) (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 - 7,20 (m, 3H), 3,30 - 3,15 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 194,1 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 3 2

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-ylkyanid-
-hydrochlorid

A) 1-(4-Jód-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (500 mg, 1,85 mmol) sa rozpustí vo vode (5 ml) a koncentrovanom roztoku kyseliny sírovej (0,5 ml). Vzniknutý roztok sa ochladí na 0°C a po kvapkách zmieša s roztokom dusitanu sodného (NaNO₂, 140 mg, 2,04 mmol) vo vode (2 ml). K reakčnej zmesi sa počas 10 minút pridá jodid draselný (460 mg, 2,78 mmol) v 1M roztoku kyseliny sírovej (0,5 ml) (reakčná zmes nadobudne tmavo červené zafarbenie). Výsledný roztok sa zahreje na teplotu miestnosti a 18 hodín mieša. Reakčná zmes sa rozloží hydrogensiričitanom sodným a vodou (pH 2,5) a extrahuje etylacetátom (4 x 30 ml). Organický roztok sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, čím sa získa žltý olej (260 mg, 37 %). (TLC 30% EtOAc/hexány R_f 0,70). (Hore opísaným spôsobom vykonávaným v meradle 5,4 g sa získa 5 g, 67 %).

B) terc-Butylester 4-jód-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny

1-(4-Jód-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (5 g, 13,1 mmol) a 37% nasýtený vodný roztok hydroxidu amónneho (50 ml) sa 2 hodiny miešajú v metanole (250 ml). Vzniknutá zmes sa potom skoncentruje a azeotropicky odparí s metanolom (2 x 50 ml). Výsledný produkt sa mieša v 1,4-dioxáne (75 ml) a zmieša s nasýteným roztokom uhličitanu sodného (15 ml). K výslednej zmesi sa pridá diterc-butyldikarbonát (5,71 g, 26,2 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša a zmieša s vodou (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (4 x 30 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a skoncentruje. Zvyšok sa chromatografuje

na silikagéli (TLC 20% EtOAc/hexány), čím sa získa produkt vo forme oleja (4,9 g, 98 %).

C) terc-Butylester 4-kyano-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny

(pri použití spôsobov opísaných v House, H. O., Fischer, W. F., J. Org. Chem., 1969, 3626)

Kyanid meďný (108 mg, 1,21 mmol) a kyanid sodný (59 mg, 1,21 mmol) sa zmiešajú v suchom dimetylformamide (6 ml). Vzniknutá zmes sa pod atmosférou dusíka zahrieva na 150°C. Po 20 minútach vznikne roztok, ku ktorému sa pridá terc-butylester 4-jód-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (232 mg, 0,6 mmol) v dimetylformamide (3,5 ml). Výsledná zmes sa 18 hodín mieša pri 150°C, ochladí a zriedi 50% nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a extrahuje 50% etylacetátom v hexánoch (3 x 30 ml). Po vysušení síranom sodným, filtrácii a skoncentrovaní sa chromatograficky izoluje produkt (86 mg, 50 %). EtOAc/hexány R_f 0,28).

D) 10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-ylkyanid-hydrochlorid

terc-Butylester 4-kyano-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (6 ml). Vzniknutá zmes sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku a potom skoncentruje. Zvyšok sa rozpustí v minimálnom metanole nasýtenom dietyléterom a výsledný roztok sa 18 hodín mieša. Filtráciou sa zhromaždí produkt (49 mg, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,66 (brs, NH), 7,86 (brs, NH), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,33 - 2,97 (m, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H). GCMS m/e 184 (M⁺). Teplota topenia 268 až 273°C.

P r í k l a d 3 3

3-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-5-metyl-1,2,4-oxadiazol-hydrochlorid

terc-Butylester 4-kyano-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (300 mg, 1,1
mmol) sa mieša v etanole (10 ml). K vzniknutej zmesi sa pri-
dá hydrochlorid hydroxylamínu (382 mg, 5,5 mmol) a hydroxid
sodný (242 mg, 6,05 mmol). Výsledná zmes sa zahrieva k spät-
nému toku, po 45 minútach ochladí a zriedi vodou. Vodná zmes
sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší síra-
nom sodným a skoncentruje na žltú pevnú látku (110 mg, 0,35
mmol). Táto látka sa rozpustí v pyridíne (1 ml) a vzniknutý
roztok sa zmieša s acetylchloridom (0,03 ml, 0,415 mmol).
Výsledná zmes sa 18 hodín zahrieva na 100°C, ochladí a
zmieša s vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Orga-
nické extrakty sa premyjú vodou a nasýteným vodným roztokom
chloridu sodného, vysušia síranom sodným a skoncentrujú.
Chromatografiou na silikagéli sa získa produkt (50 mg, 0,15
mmol). (25% EtOAc/hexány R_f 0,18). Tento produkt sa zmieša
s 2M metanolicným chlorovodíkom (10 ml), vzniknutá zmes sa
1 hodinu zahrieva na 70°C, ochladí a skoncentruje. Zvyšok
sa prekryštalizuje zo zmesi metanolu a dietyléteru, čím sa
získa produkt (15 mg). APCI MS m/e 242,2 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 3 4

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-1-etanón-hydrochlorid

A) 1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (253 mg, 1,0 mmol) a acetylchlorid (0,68 ml, 10 mmol) sa rozpustia v 1,2-dichlóretáne (3 ml). Vzniknutý roztok sa zmieša s chloridom hlinitým (AlCl₃) (667 mg, 5,0 mmol). Výsledná žltá zmes sa 30 minút mieša a potom naleje na ľad a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vzniknutá zmes sa 20 minút mieša extrahuje dichlómetánom (3 x 30 ml). Organická vrstva sa vysuší cez vrstvu vaty a skoncentruje na oranžovožltý olej (255 mg, 86 %).

B) terc-Butylester 4-acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny

1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (1,3 g, 4,37 mmol) a 37% vodný roztok hydroxidu amónneho (10 ml) sa 3 hodiny miešajú v metanole (30 ml). Výsledná zmes sa potom skoncentruje a azeotropicky odparí s metanolom (2 x 50 ml). (Tento produkt je možné premeniť priamo na hydrochloridovú soľ - pozri nasledujúci príklad.) Výsledný produkt sa mieša v 1,4-dioxáne (20 ml) a vzniknutá zmes sa zmieša s nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (5 ml) a potom sa k nej pridá diterc-butyl-dikarbonát (1,91 g, 8,74 mmol). Po dvojhodinovom miešaní sa reakčná zmes zmieša s vodou (50 ml) a vodná zmes sa extrahuje dichlómetánom (4 x 30 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa podrobí chromatografii, čím sa získa olej (1,3 g, 100 %). (TLC 40% EtOAc/hexány R_f 0,56).

C) 1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-yl)-1-etanón-hydrochlorid

terc-Butylester 4-acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny (190 mg, 0,63 mmol) sa zmieša s prebytkom 3M chlorovodíka v etylacetáte.

Vzniknutá zmes sa 1 hodinu zahrieva na 70°C a potom skoncentruje. Zvyšok sa rozpustí v minimálnom metanole. Metanolický roztok sa nasýti dietyléterom a mieša. Po 18 hodinách sa filtráciou zhromaždí biely kryštalický produkt (81 mg, 54 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,75 (brs, NH), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (brs, NH), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,33 (brs, 2H), 3,22 (brs, 2H), 3,00 (br m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H). GCMS m/e 201 (M^+). Teplota topenia 198 až 202°C.

P r í k l a d 3 5

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol-hydrochlorid

A) 10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylester octovej kyseliny

1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (2,5 g, 8,41 mmol) a 3-chlórperoxybenzoová kyselina (m-CPBA) (7,5 g, 42 mmol) sa miešajú v dichlórmetáne (20 ml) a 18 hodín zahrievajú na 40°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a zmieša s dimetylsulfidom (Me_2S) (3 ml, 40,8 mmol). Výsledná zmes sa naleje do zmesi ľadu a nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného (100 ml). Vzniknutá zmes sa extrahuje dietyléterom (4 x 40 ml). Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3 x 40 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa olej (1,83 g, 69 %). (TLC EtOAc R_f 0,80).

B) 2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón

10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylester octovej kyseliny (900 mg, 2,87 mmol) sa 48 hodín mieša v metanole (20 ml) a nasýtenom vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného (15 ml). Výsledná zmes sa skoncentruje a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 20 ml) a vysuší zmotkom vaty. Chromatografiou na silikagéli sa získa čistý produkt (420 mg, 54 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ R_f 0,44). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,21 (brs, 1H), 3,16 (brs, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H).

C) 10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol-hydrochlorid

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón (50 mg, 0,184 mmol) sa rozpustí v zmesi metanolu a vody (v pomere 3 : 1, 5 ml). Vzniknutý roztok sa zmieša s pevným uhličitanom sodným (40 mg, 0,369 mmol). Výsledná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 65°C a potom skoncentruje. Zvyšok sa zriedi vodou, vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 20 ml) a vysuší vrstvou vaty. Po filtrácii cez vrstvu silikagélu sa získa olej (10% MeOH/CH₂Cl₂), ktorý sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (3 ml). Vzniknutá zmes sa skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v minimálnom metanole a nasýti dietyléterom. Výsledná zmes sa mieša a po 18 hodinách sa filtráciou zhromaždí biely kryštalický produkt (10 mg, 26 %). ¹H NMR (400 MHz, CDOD₃): δ 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,32 - 3,28 (4H), 3,09 (dd, J = 14,5, 12,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 176,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 308°C (za rozkladu).

P r í k l a d 3 6

7-Metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2,4(8),6,9-tetraén-hydrochlorid

A) 1-(4-Acetyl-5-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanon

10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
2(7),3,5-trien-4-ylester octovej kyseliny (800 mg, 2,55 mmol)
sa zmieša s chloridom hlinitým (1,0 g, 7,65 mmol). Výsledná
zmes sa 2 hodiny zahrieva na 170°C, potom ochladí a zmieša
s 1M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (20 ml).

Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom a vysuší síranom
sodným. Chromatografiou sa získa olej (190 mg, 24 %). (TLC
EtOAc, R_f 0,75). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,58 (s, 0,5H),
12,52 (s, 0,5H), 7,53 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,33 (m, 1H),
3,91 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,28 (brs, 1H), 3,24 (brs, 1H),
3,14 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,97 (brd, J = 11,2 Hz, 1H).

B) 2,2,2-Trifluór-1-[4-hydroxy-5-(1-hydroxyiminoetyl)-10-
-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl]-
etanón

1-(4-Acetyl-5-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (190 mg,
0,605 mmol), hydrochlorid hydroxylamínu (99 mg, 1,21 mmol) a
octan sodný (118 mg, 1,21 mmol) sa zmieša v metanole (4 ml)
a vode (1 ml). Výsledná zmes sa 18 hodín zahrieva na 65°C,
potom ochladí a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etyl-
acetátom. Organický roztok sa vysuší síranom sodným, pre-
filtruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa žltý olej
(177 mg, 93 %).

C) 2,2,2-Trifluór-7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén-etanón

Hore uvedený olej, 2,2,2-trifluór-1-[4-hydroxy-5-(1-hydroxyiminoetyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl]etanón (177 mg, 0,54 mmol) sa mieša v 1,2-dichlóretáne (3 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša s trietylamínom (0,4 ml, 2,8 mmol) a acetanhydridom (Ac₂O) (0,3 ml, 2,8 mmol). Výsledná zmes sa 18 hodín mieša a zmieša s vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakty sa vysušia síranom sodným, prefiltrujú a skoncentrujú na žltý olej, ktorý sa rozpustí v bezvodom dimetylformamide (3 ml). Dimetylformamidový roztok sa zmieša s 60% hydridom sodným v oleji (32 mg, 1,08 mmol). K vzniknutej zmesi sa po 18 hodinách pridá ďalší 60% hydrid sodný v oleji (33 mg). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša, potom rozloží vodou (5 ml) a extrahuje 80% etylacetátom v hexánoch (3 x 30 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (3 x 20 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa podrobí chromatografii, čím sa získa olej (40% EtOAc/hexány R_f 0,56).

D) 7-Metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén-hydrochlorid

Spôsobom opísaným v príklade 9C sa 2,2,2-trifluór-7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo-[9,3,1,0^{2,10}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén-etanón premení na titulnú zlúčeninu. Tá sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (3 ml), vzniknutá zmes sa skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v minimálnom dichlórometáne nasýtenom hexánmi. Roztok sa mieša a po 18 hodinách sa filtráciou zhromaždí biely kryštalický produkt (18 mg, celkový výťažok 13 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,42 - 2,98 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 3 7

4-(2-Metyl-2H-pyrazol-3-yl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
- 2(7),3,5-triën-hydrochlorid a 4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-
-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triën-hydrochlorid

1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (1,0 g, 3,3 mmol) a dimetyl-
formamid-dimetylacetal (DMS-DMA) (4,0 g, 33,6 mmol) sa 18
hodín zahrievajú na 140°C. Po ochladení sa odfiltruje kryšťa-
lická zrazenina, ktorá sa opláchne etylacetátom (690 mg,
58 %).

Takto získaná pevná látka 3-dimetylamino-1-(10-
-trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-triën-4-yl)propenón (200 mg, 0,56 mmol) sa rozpustí v eta-
nole (2 ml) a vzniknutý roztok sa zmieša s 5M chlorovodí-
kom v etanole (0,1 ml) a potom metylhydrazínom (0,6 mmol).
Výsledná zmes sa 4 hodiny zahrieva na 70°C, potom ochladí
a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom,
extrakt sa vysuší síranom sodným a skoncentruje. Chromato-
grafiou na silikagéli sa získa zmes regioizomérnych produ-
ktov v pomere 3 : 1 (130 mg, 68 %). (TLC 50% EtOAc/hexány
R_f 0,40).

Olej získaný podľa predchádzajúceho odseku (130 mg,
0,388 mmol) a pevný uhličitan sodný (82 mg, 0,775 mmol) sa
miešajú v metanole (10 ml) a vode (5 ml) počas 18 hodín.
Po ochladení sa reakčná zmes zriedi vodou a vodná zmes sa
extrahuje dichlórmetánom, vysuší cez vrstvu vaty a skon-
centruje. Produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli
a skoncentruje na olej. Soľ sa získa tak, že sa tento pro-
dukt zmieša s 2M chlorovodíkom v metanole, zmes sa skon-
centruje a soľ sa prekryštalizuje zo zmesi metanolu a etyl-
acetátu. Získa sa zmes regioizomérnych pyrazolov v pomere

3 : 1 (85 mg, 58 %). (5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,25).
TFA-prekurzor APCI MS m/e 336,2 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 3 8

4,5-Dichlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

A) 1-(4,5-Dichlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (na základe Campaigne,
E., Thompson, W., J. Org. Chem., 1950, 72, 629)

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (539 mg, 2,1 mmol) sa mieša v
dichlórmetáne (5 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša s pevným jód-
trichloridom (ICl₃) (982 mg, 4,21 mmol). Výsledný oranžový
roztok sa 0,5 hodiny mieša a naleje do nasýteného vodného
roztoku hydrogensiričitanu sodného (25 ml). Získaná zmes
sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 25 ml), vysuší cez vrstvu
vaty a skoncentruje na olej (570 mg, 84 %). (TLC 50% EtOAc/
hexány, R_f 0,62).

B) 4,5-Dichlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

1-(4,5-Dichlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (570 mg, 1,75
mmol) sa mieša v metanole (25 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša
s pevným uhličitanom sodným (5 g, 47 mmol) vo vode (5 ml).
Reakčná zmes sa za miešania 4 hodiny zahrieva na 70 °C a
potom skoncentruje na pevný zvyšok, ktorý sa zriedi vodou.
Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml). Produkt
sa extrahuje do 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej
(2 x 40 ml), ktorý sa premyje etylacetátom a potom zneutra-
lizuje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného na pH
asi 10. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 40 ml),

prefiltruje cez vrstvu vaty a skoncentruje na olej (400 mg, 100 %).

Tento olej sa rozpustí v metanole a metanolicný roztok sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (4 ml). Výsledná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v minimálnom množstve metanolu a nasýti dietyléterom. Získaná zmes sa 18 hodín mieša. Filtráciou sa zhromaždí produkt (210 mg, 45 %). (TLC 50% EtOAc/hexány (NH₃) R_f 0,08). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,58 (s, 2H), 3,33 - 2,97 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 141,02, 130,60, 126,58, 45,54, 40,55, 38,30. GCMS m/e 227, 229 (M⁺). Teplota topenia 283 až 291°C.

P r í k l a d 3 9

N⁴,N⁴-Dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-sulfónamid-hydrochlorid

A) 10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-sulfonylchlorid

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (530 mg, 2,1 mmol) sa pridá k chlórsulfónovej kyseline (2 ml, 30 mmol). Vzniknutá zmes sa 5 minút mieša a potom rozloží ľadom a extrahuje etylacetátom. Extrakt sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa olej (640 mg, 87 %). (TLC 30% EtOAc/hexány R_f 0,15).

B) N⁴,N⁴-Dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-sulfónamid-hydrochlorid

10-Trifluóracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-sulfonylchlorid (320 mg, 0,9 mmol) sa mieša v tetrahydrofuráne (10 ml) a zmieša sa 40% dimetyl-

amínom vo vode (1,5 ml). Po 10 minútach sa vzniknutá zmes skoncentruje a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (TLC 30% EtOAc/hexány R_f 0,31), čím sa získa olej (256 mg, 78 %). Tento olej sa rozpustí v metanole (6 ml) a hydroxide amónnom (2 ml). Výsledná zmes sa 18 hodín mieša a potom skoncentruje. Zvyšok sa azeotropicky odparí s metanolom (3 x). Výsledný olej sa rozpustí v metanole a metanolický roztok sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (4 ml). Vzniknutá zmes sa skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v minimálnom metanole a nasýti dietyléterom. Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša. Filtráciou sa zhromaždí produkt vo forme bieleného prášku (163 mg, 59 %). (TLC 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,54). Voľná báza: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,07 (dd, $J = 12,5, 2,2$ Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 128,43, 124,16, 122,75, 46,67, 46,55, 42,11, 39,44, 37,81. GCMS m/e 266 (M^+). Hydrochloridová soľ 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,68 - 7,52 (3H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H). GCMS m/e 266 (M^+). Analýza pre $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$: C 52,56, H 6,32, N 9,25, zistené: C 51,36, H 6,09, N 9,09.

P r í k l a d 4 0

4-(1-Pyrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trién-hydrochlorid

Pyrolidínový analóg sa pripraví z 10-trifluóracetyl-
-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-sulfonyl-
chloridu (320 mg, 0,9 mmol) spôsobom opísaným v príklade
39B. TFA produkt sa izoluje vo forme oleje (314 mg, 89 %).
Po deprotekcii a premene na soľ spôsobom opísaným v príklade
39B sa získa biely prášok (189 mg, 63 %). (TLC 10% MeOH/ CH_2Cl_2
(NH_3) R_f 0,60). (TLC 50% EtOAc/hexány R_f 0,65). 1H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, +H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 8H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,98 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,72 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146,91, 144,08, 136,65, 127,90, 124,18, 122,36, 50,43, 47,87, 46,80, 46,63, 42,11, 39,63, 25,10. APCI MS m/e 293 [(M+1)⁺]. Hydrochloridová soľ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,78 (brs, NH), 8,1 (brs, NH), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 - 3,01 (10H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,66 (m, 4H), GCMS m/e 292 (M⁺). Analýza pre C₁₃H₁₈N₂O₂.HCl.1/2MeOH: vyrátané: C 54,07, H 6,47, N 8,51, zistené: C 53,98, H 6,72, N 8,12.

P r í k l a d 4 1

5,13-Diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on-hydrochlorid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v Quallich, G. J., Morrissey, P. M., Synthesis 1993, 51 až 53, reakciou terc-butylesteru 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karboxylovej kyseliny ako ekvivalentu ortofluórfenylového zvyšku. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,42 (s, NH), 9,88 (brs, NH), 7,52 (brs, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,41 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,35 - 3,13 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 4 2

6-Oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid (pozri Nachman, R. J., J. Het. Chem., 1982, 1545)

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón (317 mg,

1,11 mmol) sa mieša v tetrahydrofuráne (10 ml), zmieša s karbonyldiimidazolom (269 mg, 1,66 mmol). Vzniknutá zmes sa 18 hodín zahrieva na 60°C, skoncentruje a zvyšok sa zriedi dichlórmetánom (50 ml). Dichlórmetánová zmes sa premyje 1M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (3 x 10 ml). Organická vrstva sa vysuší cez vrstvu vaty a skoncentruje. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití 50% etylacetátu v hexánoch, ako elučného činidla, čím sa získa olej (130 mg). Tento olej sa premení na titulnú zlúčeninu spôsobmi opísanými v príklade 9C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,78 (s, NH), 9,56 (brs, NH), 7,63 (brs, NH), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,26 (brs, 2H), 3,16 (brt, J = 9,5 Hz, 1H), 2,93 (brs, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H), APCI MS m/e 217,2 [(M+1) $^+$].

P r í k l a d 4 3

6-Benzyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-deka-2(20),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-1-yl)etanón a fenylacetylchlorid sa spôsobmi opísanými v príklade 47 premenia na zlúčeninu uvedenú v nadpise. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (5H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,18 (2H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 291,2 [(M+1) $^+$].

P r í k l a d 4 4

3-Fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

A) 5-fluór-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén a 5-jód-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén

(Eisch, J. J., Burlinson, N. E., J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 753 až 761. Paquette, L. A., Cottrell, D. M., Snow, R. A., J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 3723 až 3733)

V 2litrovej trojhrdlej nádobe s guľatým dnom vysušenej plameňom, ktorá je opatrená neekvalizačným kvapkacím lievikom s adaptérom na prúd dusíka, magnetickým miešadlom a výkonným chladičom s adaptérom na prúd dusíka sa miešajú horčíkové hobliny (9,37 g, 385 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (1000 ml). Obsah nádoby sa pri použití odnímateľného vykurovacieho pláštá za miešania zahrieva k spätnému toku. K vzniknutej zmesi sa pridá 2,6-difluórjódbenzén (0,3 g) a potom 3M etylmagnéziumbromid (EtMgBr) v tetrahydrofuráne (0,3 ml). Kvapkací lievik sa naplní homogénnou zmesou cyklopentadiénu (24,24 g, 367 mmol) a 2,6-difluórjódbenzenu (88,0 g, 367 mmol). K obsahu reakčnej nádoby sa pridajú malé dávky (asi 1 ml) homogénnej zmesi (asi 4 x), čo napomôže zahájeniu reakcie. Asi po 15 minútach je reakcia zahájená (exotermia a kondenzácia pary). Zmes sa počas pridávania obsahu kvapkacím lievikom podľa potreby zahrieva. Reakčná zmes sa potom 1 hodinu udržiava pri spätnom toku (podľa GCMS bez SM).

Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou (200 ml), potom sa k nej pridá 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (200 ml), aby sa rozpustila pevná látka. Produkt sa extrahuje hexánmi (4 x 150 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (150 ml), vysušia síranom sodným, prefiltrujú cez vrstvu silikagélu pri použití hexánov, ako premývacej kvapaliny. Filtrát sa skoncentruje a olejovitý zvyšok (70 mg) sa chromatografuje na silikagéli pri použití hexánov, ako elučného činidla. Získajú sa dve frakcie (9,0 a 21,0 g), ktoré obsahujú prevážne 5-jód-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén (TLC hexány R_f 0,63).

B) 5-Jód-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalén-2,3-diol

5-Jód-1,4-dihydro-1,4-metanonaftalén (20 g) a N-metylmorfolín-N-oxid (17,61 g, 130 mmol) sa miešajú v acetóne (90 ml) a vode (13 ml). K vzniknutej zmesi sa pridá roztok oxidu osmičelého (0,2 ml, 2,5% hmotn. roztok v terc-butanole, 0,02 mmol). Po 144 hodinách sa k výslednej zmesi pridá fluorisil (5 g) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (3 ml). Získaná zmes sa 0,5 hodiny mieša, a potom sa prefiltruje cez vrstvu celitu. Filtrát sa koncentruje na olejovitý zvyšok, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli pri použití gradientu hexány až 100% etylacetát. Získa sa žltá pevná látka (13,73 g). APCI MS m/e 301,1 [(M-1)⁺].

C) 10-Benzyl-3-jód-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién

5-Jód-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalén-2,3-diol (8,33 g, 27,6 mmol) a trietylbenzylamóniumchlorid (Et₃BnNCl) (10 mg) sa intenzívne miešajú v dichlóretáne (25 ml) a vode (75 ml). Vzniknutá zmes sa potom zmieša s jodistanom sodným (6,17 g, 29,0 mmol). Po 1,5 hodine sa oddelia vrstvy a vodná vrstva sa extrahuje 1,2-dichlóretánom (DCE) (2 x 40 ml). Spojené organické vrstvy sa premyávajú vodou (4 x 30 ml), kým nie je na škrobovom-jodidovom papierku pozorovaná žiadna reakcia, a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (30 ml). Organická vrstva sa vysuší cez vrstvu vaty a zmieša s benzylamínom (3,16 ml, 29,0 mmol). Vzniknutá zmes sa 2 minúty mieša a premiesti do kvapkacieho lievika. Tento roztok sa počas asi 10 minút pridá k intenzívne miešanej zmesi natriumtriacetoxybórhydridu (18,72 g, 88,0 mmol) v 1,2-dichlóretáne (150 ml) ochladenej na 0°C. Po dokončení prídavku sa reakčná zmes bez chladenia 2 hodiny mieša a rozloží nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného

(100 ml). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša, oddelia sa vrstvy a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysušia zmotkom vaty a skoncentrujú. Chromatografiou na silikagéli sa získa olej (6,3 g, 61 %). (TLC 5% EtOAc/hexány R_f 0,10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 3H), 3,58 (AB, dd, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,26 (brs, 1H), 3,21 (brs, 1H), 3,04 (brd, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,83 (brd, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,39 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 376,0 [(M+1) $^+$].

D) 10-Benzyl-3-fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

(diskusiu pozri v Miyaura, N., Suzuki, A., A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457 až 2483)

10-Benzyl-3-jód-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién (375,3 mg, 1,0 mmol), octan draselný (785 mg, 8,0 mmol) a fenylborónová kyselina (183 mg, 1,5 mmol) sa zmieša v zmesi etanolu a vody v pomere 10 : 1 (5 ml). Výsledná zmes sa odplyní (3 cykly vákuum/ N_2) a zmieša s tetrakis(trifenylfosfín)paládiom(0) (57,5 mg, 0,05 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva na 90°C, potom ochladí a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje dietyléterom (3 x 50 ml). Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa olej (180 mg, 55 %). (TLC 4% EtOAc/hexány R_f 0,18). GCMS m/e 325 (M) $^+$.

E) 3-Fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hydrochlorid

10-Benzyl-3-fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién sa premení na titulnú zlúčeninu spôsobom opísaným v príklade 2D. (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,30) (Údaje pre voľnú bázu) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 - 7,15 (8H), 3,17 (brs, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,91 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 236,2 [(M+1)⁺]. (Hydrochloridová soľ). Teplota topenia: 262 až 265°C. Analýza pre C₁₇H₁₇N.HCl.1/3H₂O: vyrátané: C 73,26, H 6,86, N 5,19, zistené: C 73,50, H 6,77, N 5,04.

P r í k l a d 4 5

3-Hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

A) 10-Benzyl-3-borónová kyselina-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trién

10-Benzyl-3-jód-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién (3,0 g, 7,99 mmol) sa pri -78°C pod atmosférou dusíka mieša v bezvodom tetrahydrofuráne (40 ml) a po kvapkách zmieša s n-butyllítium (3,84 ml 2,5M roztok v hexánoch, 9,59 mmol). Po 10 minútach sa k vzniknutej zmesi prikvapká triizopropylborát (4,61 ml, 20,0 mmol). Po asi 0,5 hodine sa reakčná zmes naleje do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Výsledná zmes sa 5 minút mieša a potom extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml) a skoncentruje. Zvyšok sa rozpustí v 30% dietylétere v hexánoch a vzniknutý roztok sa extrahuje vodným roztokom hydroxidu sodného (4 x 50 ml). Spojené vodné zásadité vrstvy sa zmiešajú s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, aby sa dosiahlo pH 8 a extrahujú etylacetátom (4 x 25 ml). Extrakt sa vysuší síranom sodným a odparí. Chromatografiou na silikagéli pri použití najskôr 3% etylacetátu v hexánoch, ktorým sa odstrá-

nia nepolárne zložky, a potom 5% metanolu v dichlórmetáne, ako elučných činidiel, sa získa titulná zlúčenina (TLC 25% EtOAc/hexány R_f 0,60).

B) 10-Benzyl-3-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién

10-Benzyl-3-borónová kyselina-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién (140 mg, 0,48 mmol) sa rozpustí v tetrahydrofuráne (5 ml). Vzniknutý roztok sa zmieša s N-metylmorfolín-N-oxidom (64,5 mg, 0,48 mmol) a 1 hodinu zahrieva k spätnému toku. Potom sa reakčná zmes skoncentruje a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, čím sa získa požadovaný produkt. (TLC 25% EtOAc/hexány R_f 0,18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 - 7,15 (3H), 7,04 (dd, J = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 3,53 (brs, OH), 3,51 (AB d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,28 (brs, 1H), 3,06 (brs, 1H), 2,91 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 8,5, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 266,5 [(M+1)⁺].

C) 3-Hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

10-Benzyl-3-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién (160 mg, 0,60 mmol) sa spôsobom opísaným v príklade 1D premení na titulnú zlúčeninu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,51 (brs, 1H), 3,33 - 3,25 (3H), 3,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), APCI MS m/e 175,8 [(M+1)⁺]. (Hydrochloridová soľ) teplota topenia: 253 až 255°C.

P r í k l a d 4 6

4,5-Difluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-
-hydrochlorid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobmi opísanými v príkladoch 1 a 2 pri použití 2,4,5-trifluórbrómbenzénu, ako východiskovej látky. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,48 - 3,13 (6H), 2,38 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 196,2 [(M+1)⁺]. (Hydrochloridová soľ). Teplota topenia 301 až 303°C. Analýza pre C₁₁H₁₁F₂N.HCl.1/6H₂O: vyrátané: C 56,30, H 5,30, N 5,97, zistené: C 56,66, H 5,41, N 5,96.

P r í k l a d 4 7

6-Etyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón a propionylchlorid sa spôsobom opísaným v príklade 30 a Goldstein S., W., Dambek, P. J., J. Het. Chem. 1990, 27, 335 premenia na titulnú zlúčeninu. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,48 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,20 (2H), 3,01 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3H). APCI MS m/e 229,2 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 4 8

6-Izopropyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraén-hydrochlorid

2,2,2-Trifluór-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)etanón a izobutyryl-

chlorid sa spôsobom opísaným v príklade 47 premenia na titulnú zlúčeninu. (TLC 25% EtOAc/hexány R_f 0,14). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,65 (2H), 3,49 (brs, 2H), 3,41 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,33 - 3,19 (3H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). APCI MS m/e 243,2 $[(M+1)^+]$. (Hydrochloridová soľ) teplota topenia: 249 až 251°C.

P r í k l a d 4 9

5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-(5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

(na základe spôsobu opísaného v Campbell, K. N.;
Schaffner, I. J., J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 86)

1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (607 mg, 1,98
mmol) sa rozpustí v 95% etanole vo vode (5 ml). Vzniknutý
roztok sa zmieša s hexahydrátom chloridu železitého (800 mg,
2,97 mmol), chloridom zinočnatým (27 mg, 0,20 mmol) v eta-
nole (2 ml). Výsledná zmes sa 15 minút zahrieva na 65°C a
potom zmieša s akroleínom (0,2 ml, 2,97 mmol). Vzniknutá
zmes sa 2,5 hodiny zahrieva k spätnému toku. Úplnosť re-
akcie sa posúdi pomocou TLC. Reakčná zmes sa ochladí a roz-
loží v nasýtenom vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného
(40 ml). Výsledná zmes (pH 8,5) sa extrahuje dichlórmetánom
(8 x 30 ml). Organická vrstva sa premyje vodou a nasýteným
vodným roztokom chloridu sodného, vysuší zmotkom vaty a
skoncentruje. Tmavý olejovitý zvyšok sa chromatografuje
na silikagéli, čím sa získa žltý olej (105 mg, 17 %). (TLC
50% EtOAc/hexány R_f 0,08).

B) 5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (94,7 mg,
0,31 mmol) sa spôsobmi opísanými v príklade 7 premení na
zlúčeninu uvedenú v nadpise, ktorá sa získa vo forme kryštal-
lickej pevnej látky (36,9 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ
9,19 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, J =
8,3, 5,6 Hz), 3,78 (brs, 1H), 3,74 (brs, 1H), 3,58 (brd,
J = 11,4 Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (d, J =
11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 210,9 [(M+1)⁺]. Teplota topenia
260°C (za rozkladu). Analýza pre C₁₄H₁₄N₂·2HCl: vyrátané:
C 59,38, H 5,69, N 9,89, zistené: C 59,69, H 5,82, N 9,79.

P r í k l a d 5 0

6-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-((6-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexa-
deka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Spôsobom opísaným v príklade 49A sa 1-(4-amino-10-
-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-
-trifluóretanón (686 mg, 2,00 mmol) nechá reagovať s (E)-2-
-butenalom (0,2 ml, 2,97 mmol). Získa sa žltý olej (335,6
mg, 52 %). (TLC 75% EtOAc/hexány R_f 0,25).

B) 6-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(6-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón
(308 mg, 0,96 mmol) sa spôsobom opísaným v príklade 7 pre-
mení na zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme kryštalickej

pevnej látky (186 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,76 (brs, 1H), 3,71 (brs, 1H), 3,57 (brd, $J = 11,8$ Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H). APCI MS m/e 225,2 $[(M+1)^+]$.
Teplota topenia nad 300°C (za rozkladu). Analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: vyrátané: C 58,83, H 6,25, N 9,15, zistené: C 58,49, H 6,22, N 9,02.

P r í k l a d 5 1

7-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-(7-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexa-
deka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Spôsobom opísaným v príklade 49A sa 1-(4-amino-10-
-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-
-trifluóretanón (686 mg, 2,00 mmol) nechá reagovať s 2-
-metylpropenalom (0,25 ml, 3,00 mmol). Získa sa žltý olej
(94 mg, 15 %). (TLC 10% metanol/dichlórmetán R_f 0,16).

B) 7-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(7-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón
(86 mg, 0,27 mmol) sa spôsobom opísaným v príklade 7 pre-
mení na zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme kryštalickej
pevnej látky (12,6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,10 (s,
1H), 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,76 (brs,
1H), 3,72 (brs, 1H), 3,57 (brd, $J = 11,5$ Hz, 2H), 3,39 (m,
2H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H).
APCI MS m/e 225,0 $[(M+1)^+]$.

P r í k l a d 5 2

7-Etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-(7-Etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexa-
deka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Spôsobom opísaným v príklade 49A sa 1-(4-amino-10-
-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-
-trifluóretanón (686 mg, 2,00 mmol) nechá reagovať s 2-etyl-
propenalom (0,35 ml, 3,60 mmol). Získa sa žltý olej (110 mg,
16 %). (TLC 10% EtOAc/hexány R_f 0,32).

B) 7-Etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(7-Etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón
(94 mg, 0,28 mmol) sa spôsobom opísaným v príklade 7 pre-
mení na zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme kryštalickej
pevnej látky (33 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,12 (s,
1H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,76 (brs,
1), 3,72 (brs, 1H), 3,56 (brd, J = 11,5 Hz, 2H), 3,37 (m,
2H), 3,05 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, J =
11,6 Hz, 1H), 1,44 (t, J = 7,5 Hz, 3H). APCI MS m/e 239,1
[(M+1)⁺]. Teplota topenia 288 až 291 (za rozkladu). Analýza
pre C₁₆H₁₈N₂·2HCl·H₂O: vyrátané: C 58,36, H 6,73, N 8,51,
zistené: C 57,98, H 5,99, N 8,41.

P r í k l a d 5 3

8-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-(8-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Spôsobom opísaným v príklade 49A sa 1-(4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (775 mg, 2,52 mmol) nechá reagovať s 1-buten-3-onom (0,32 ml, 3,79 mmol). Získa sa žltý olej (424 mg, 52 %). (TLC 10% metanol/dichlórmetán R_f 0,08).

B) 8-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(8-Metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (403 mg, 1,26 mmol) sa spôsobom opísaným v príklade 7 premení na zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme kryštalickej pevnej látky (266 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,76 (brm, 2H), 3,58 (brd, $J = 11,5$ Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H). Analýza pre C₁₅H₁₆N₂·2HCl·H₂O: vyrátané: C 57,15, H 6,39, N 8,89, zistené: C 57,43, H 6,44, N 8,82.

P r í k l a d 5 4

5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-hydrochlorid

A) Lítna soľ 3,3-dimetoxypropánovej kyseliny
(pozri spôsoby opísané v Alabaster, C. T. et al., J. Med. Chem., 1988, 31, 2048 až 2056)

Metylester 3,3-dimetoxypropánovej kyseliny (14,25 g, 96,2 mmol) v tetrahydrofuráne (100 ml) sa zmieša s LiOH·H₂O (2,5 g, 106 mmol) a vodou (2 ml). Výsledná zmes sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku, potom ochladí na te-

plotu miestnosti a vysuší azeotropickou destiláciou z tetrahydrofuránu (4 x). Získa sa biela pevná látka (13,3 g).

B) 1-(4-(N-3',3'-Dimetoxypropiónamid)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

Lítna soľ 3,3-dimetoxypropánovej kyseliny (840 mg, 6,0 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa po kvapkách zmieša s anhydridom trifluóroctovej kyseliny (0,85 ml, 6,0 mmol). Výsledná zmes sa 15 minút mieša. Vzniknutý žltý roztok sa prikvapká k intenzívne miešanej zmesi 1-(4-amino-10-azabicyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanónu (540 mg, 2 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml) a nasýtenom vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Po 3 hodinách sa reakčná zmes zriedi vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x). Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli, čím sa získa biela pevná látka (477 mg, 62 %). (TLC 50 % etylacetát/hexány R_f 0,37).

C) 1-(5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

1-(4-(N-3',3'-Dimetoxypropiónamid)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (460 mg, 1,19 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (4 ml). Výsledná zmes sa 18 hodín mieša, skoncentruje a zriedi dichlórmetánom a vodou. Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (4x). Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (40 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší zmotkom vaty a skoncentruje. Získa sa žltá pevná látka (320 mg, 83 %).

D) 5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-hydrochlorid

1-(5,14-Diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (540
mg, 2 mmol) sa spôsobmi opísanými v príklade 7 premení na
zlúčeninu uvedenú v nadpise vo forme ružovej kryštalickej
pevnej látky (72 mg, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42
(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (d, J
= 8,8 Hz, 1H), 3,59 (brs, 1H), 3,56 (brs, 1H), 3,49 (dd, J =
12,4, 5,8 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,23 (d, J =
11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 227 [(M+1)⁺]. Teplota topenia
300 °C (za rozkladu). Analýza pre C₁₄H₁₄N₂O.2HCl: vyrátané:
C 56,20, H 5,39, N 9,36, zistené: C 56,40, H 5,63, N 9,25.

P r í k l a d 5 5

6-Chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-(6-Chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexa-
deka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

1-(5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (156
mg, 0,49 mmol) sa zmieša s oxychloridom fosforečným (5 ml).
Vzniknutá zmes sa 3 hodiny za miešania zahrieva na 100 °C
a potom skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zriedi
dichlórmetánom (15 ml). Dichlórmetánová zmes sa opatrne za
miešania zmieša s nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu
sodného (10 ml). Po zmiernení vývoja oxidu uhličitého sa
zmes rozdelí a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom
(3x). Organická vrstva sa premyje vodou a nasýteným vodným
roztokom chloridu sodného, prefiltruje cez vatú a skoncen-
truje na hnedý olej (217 mg, 93 %). (TLC etylacetát, R_f
0,3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H),

7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (d, J = 11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 341,1 [(M+1)⁺].

B) 6-Chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(6-Chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (26 mg, 0,076 mmol) sa spôsobmi opísanými v príklade 7 premení na zlúčeninu uvedenú v nadpise. Získa sa produkt vo forme pevnej látky (5,8 mg, 24 %). ¹H NMR (voľná báza, 400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,28 (brs, 1H), 3,24 (brs, 1H), 3,12 (brd, J = 12,5 Hz, 2H), 2,96 (brd, J = 12,5 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 245,1 [(M+1)⁺].

P r í k l a d 5 6

6-Metoxy-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) terc-Butylester 6-chlór-5,14-diazatetracyklo-[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-karboxylovej kyseliny

6-Chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén (2,82 g, 11,53 mmol) sa spôsobom opísaným v príklade 12A premení na zlúčeninu uvedenú v nadpise. Získa sa hnedý olej (3,55 g, 89 %). (TLC: 5% metanol/dichlórmetán, R_f 0,37).

B) *tert*-Butylester 6-metoxy-5,14-diazatetracyklo-[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-karboxylovej kyseliny

Sodík (asi 12 mg) sa pod atmosférou dusíka za miešania rozpustí v metanole (1 ml). Metanolický roztok sa zmieša s roztokom *tert*-butylesteru 6-chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-karboxylovej kyseliny (118 mg, 0,33 mmol) v metanole (3 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva k spätnému toku, potom ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa zmieša s vodou a vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, prefiltruje cez vrstvu vaty a skoncentruje na olej (165 mg). (TLC: 5% metanol/dichlórmetán, R_f 0,55).

C) 6-Metoxy-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

tert-Butylester 6-metoxy-5,14-diazatetracyklo-[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-karboxylovej kyseliny (138 mg, 0,41 mmol) sa rozpustí v trifluóroctovej kyseline (4 ml). Vzniknutý roztok sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa ochladí a skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa zmieša s 3M chlorovodíkom v etylacetáte (1 ml). Výsledná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi metanolu a dietyléteru. Získa sa béžová pevná látka (51 mg, 26 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 9,5 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,65 (brs, 1H), 3,61 (brs, 1H), 3,50 (dd, J = 12,4, 3,8 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,24 (d, J = 11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 241,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia 240°C (tmavnutie), 275°C (rozklad). (TLC: 10% metanol (NH₃)/dichlórmetán, R_f 0,38).

P r í k l a d 5 7

6-Chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

A) 1-(6-Chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

3-Fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién sa spôsobmi opísanými v príklade 7A premení na 1-(3-
-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-
-yl)-2,2,2-trifluóretanón. Tento produkt sa nitruje spôsobom
opísaným v príklade 7B. Výsledná zmes nitrovaných produktov
sa redukuje spôsobom opísaným v príklade 8 a potom pri po-
užití spôsobov opísaných v príkladoch 54 a 55 a premení na
chlórchinolín. Tieto produkty sa rozdelia stĺpcovou chroma-
tografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nad-
pise (TLC: 50% EtOAc/hexány, R_f 0,50).

B) 6-Chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hydrochlorid

1-(6-Chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo-
[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-yl)-
-2,2,2-trifluóretanón sa spôsobmi opísanými v príklade 7C
premení na 6-chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo-
[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén. ¹H NMR
(400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,36
(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,52 (brs, 1H), 3,16
(brs, 1H), 3,11 (dd, J = 12,8, 1,6 Hz, 2H), 2,97 (ddd, J =
12,8, 2,5, 2,5 Hz, 1H), 2,85 (ddd, J = 12,8, 2,5, 2,5 Hz,
1H), 2,46 (m, 1H), 2,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H). EI MS m/e
263 [M⁺]. Táto látka sa spôsobom opísaným v príklade 7C
premení na zlúčeninu uvedenú v nadpise.

P r í k l a d 5 8

5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hydrochlorid

A) 1-(5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón

1-(4,5-Diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón (536 mg, 1,88
mmol) sa mieša v etanole (4 ml). Vzniknutá zmes sa zmieša
s metyl-2-hydroxyl-2-metoxycetátom (0,203 ml, 2,07 mmol).
Reakčná zmes sa 2,5 hodiny mieša pri 70°C, potom ochladí na
teplotu miestnosti a skoncentruje. Po tritúrácii s metanolom
sa odfiltruje svetložltá pevná látka (337 mg, 55 %). (TLC
10% metanol/dichlórmetán, R_f 0,57).

B) 5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hydrochlorid

1-(5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexa-
deka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluóretanón
(145 mg, 0,45 mmol) sa spôsobmi opísanými v príklade 7C
premení na zlúčeninu uvedenú v nadpise. Získa sa produkt
vo forme hnedej pevnej látky (26 mg, 46 %). ¹H NMR (400 MHz,
D₂O): δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,39 (br
s, 2H), 3,28 (br d, J = 12, 5 Hz, 1H), 3,12 (br d, J = 12, 5
Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (d, J = 12,0 Hz, 1H). APCI MS
m/e 228,2 [(M+1)⁺]. Teplota topenia: 296°C (tmavnutie), 310°C
(rozklad). (TLC: 10% dichlórmetán/metanol (NH₃), R_f 0,10).

P r í k l a d 5 9

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triën-p-toluén-
sulfonát

A) 3-N-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-metano-1H-3-benzazepín

Roztokom 4,00 g benzonorbordienu (1,4-dihydro-1,4-metanonaftalénu) (28,1 mmol, 1,0 ekvivalentu) v 80 ml metanolu sa pri -78°C nechá prechádzať prúd ozónu. Po niekoľkých minútach po vyvinutí modrého zafarbenia roztoku sa vyvíjanie ozónu zastaví a roztokom sa 5 minút prebubláva kyslík, čím sa modré zafarbenie odstráni. Potom sa roztok odkyslíčí 20 až 40minútovým premývaním dusíkom. K chladnému roztoku sa pridá 0,199 g 5% platiny na uhlíku (55% hmotn. za vlhka, 0,0281 mmol, 0,001 ekvivalentu). Systém sa pasivuje vodíkom, natlakuje vodíkom na 275 kPa a postupne zahreje na teplotu miestnosti. Po úplnej redukcii ozonidu (počas 45 až 60 minút) sa k reakčnej zmesi pri 0°C pridá ďalšia 5% platina na uhlíku (0,112 mmol, 0,004 ekvivalentu) a potom 3,07 ml benzylamínu (28,1 mmol, 1,0 ekvivalentu) a 0,561 ml 96% kyseliny mravčej (14,0 mmol, 0,50 ekvivalentu). Systém sa natlakuje vodíkom na 344 kPa a nechá zahriať na teplotu miestnosti. Po 4 hodinách sa reakčná zmes vyberie z reakčnej nádoby a prefiltruje cez vrstvu celitu (premytie 20 ml metanolu). Táto zmes sa použije v nasledujúcom stupni (59B). Medziprodukt je však možné izolovať nasledujúcim postupom: Filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi 40 ml metylénchloridu a 30 ml nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje ďalšími 30 ml metylénchloridu. Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom sodným a skoncentrujú. Zvyšok sa rozpustí v 10 ml zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 9 : 1. Výsledný roztok sa nechá prejsť vrstvou silikagélu a filtrát sa skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (3,34 g, 48 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,22 - 7,19 (m, 7H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,13 - 3,11 (m, 2H), 2,85 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,47 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,32 - 2,29 (m, 1H), 1,71 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H).

B) 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-metano-1H-3-benzazepín-p-toluén-sulfonát

Do tlakovej reakčnej nádoby sa predloží surový 3-N-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-metano-1H-3-benzazepín (z príkladu 59A, pred spracovaním) v 100 ml metanolu. K výslednej zmesi sa pridá 3,74 g monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (19,7 mmol, 0,7 ekvivalentu) a 0,986 g 20% hydroxidu paladnatého na uhlíku (50% hmotn. vodná vlhkosť) (0,703 mmol, 0,025 ekvivalentu). Reakčná nádoba sa natlakuje vodíkom na 344 kPa a zahrieva na 40°C. Po 15 hodinách zahrievania sa reakčná nádoba ochladí na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit (premytie metanolom). Filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku a odparí s 20 ml izopropylalkoholu. Zvyšok sa rozpustí v 32 ml izopropylalkoholu a vzniknutý roztok sa za miešania nechá pomaly schladnúť. Vytvoria sa kryštály a vzniknutá suspenzia sa 12 hodín mieša pri teplote miestnosti. Biele kryštály sa odfiltrujú a vysušia. Získa sa 2,65 g (28 %) p-toluénsulfonátovej soli 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-metano-1H-3-benzazepínu s teplotou topenia 207 až 208°C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 11,2 Hz, 4H), 3,30 (bs, 2H), 3,15 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 140,8, 140,5, 139,1, 127,2, 127,2, 124,3, 122,3, 45,1, 39,7, 37,3, 18,7. IR (KBr, cm⁻¹): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492. Analýza pre C₁₈H₂₁NO₃S: vyrátané: C 65,23, H 6,39, N 4,23, zistené: C 65,05, H 6,48, N 4,26.

P r í k l a d 6 0

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-p-toluén-sulfonát

A) Metylester 3-oxoindán-1-karboxylovej kyseliny

Roztok 10,0 g 3-oxoindán-1-karboxylovej kyseliny (56,8 mmol, 1,0 ekvivalentu) a 0,25 ml koncentrovanej kyseliny sírovej v 20 ml metanolu sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti a zriedi 100 ml metylterc-butanolu. Organický roztok sa premyje 2 x 60 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíčitánu sodného a 1 x 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným a skoncentruje. Po skoncentrovaní zlúčenina uvedená v nadpise vykryštalizuje vo forme bielej pevnej látky (10,4 g, 96 %) s teplotou topenia 46 až 47°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 8,0, 3,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 19,1, 3,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 19,1, 8,0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 204,4, 172,5, 151,3, 136,5, 135,2, 129,1, 126,7, 124,1, 52,9, 43,8, 39,7. IR (in substancia, cm⁻¹): 2954, 1710, 1602, 1462, 1435, 1403, 1319, 1241, 1206, 1168, 1092, 1044, 1014, 986, 881, 837, 760, 686, 580, 538.

B) Metylester 3-kyano-3-trimetylsilanyloxyindán-1-karboxylovej kyseliny

K roztoku 3,80 g metylesteru 3-oxoindán-1-karboxylovej kyseliny (20,0 mmol, 1 ekvivalent) v 6 ml toluénu a 2 ml acetonitrilu sa pridá 192 mg jodidu zinočnatého (0,600 mmol, 0,03 ekvivalentu) a potom 3,47 ml trimetylsilylkyanidu (26,0 mmol, 1,3 ekvivalentu). Reakčná zmes sa 5 hodín zahrieva na 50°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a zriedi

12 ml toluénu a 8 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša. Oddelia sa vrstvy a organická vrstva sa premyje ďalšími 8 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom 8 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným a skoncentruje pri zníženom tlaku. Získa sa metylester 3-kyano-3-trimetylsilanyloxyindán-1-karboxylovej kyseliny vo forme oleja (5,61 g, 97 %). Titulný silylovaný kyanohydrín sa získa ako zmes dvoch diastereomérov v pomere 2 : 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (prevažujúci izomér): δ 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 3H), 4,14 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,01 (dd, $J = 13,3, 7,5$ Hz), 2,79 (dd, $J = 13,3, 7,5$ Hz, 1H), 0,26 (s, 9H); (menšinový izomér): δ 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 3H), 4,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,03 (dd, $J = 13,7, 7,5$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,7, 7,5$ Hz, 1H), 0,14 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (neurčené): δ 172,3, 172,0, 142,3, 142,1, 140,1, 138,8, 130,8, 130,5, 129,1, 128,9, 125,8, 125,6, 124,7, 124,3, 120,8, 120,6, 75,4, 75,3, 52,7, 52,7, 47,4, 46,8, 45,6, 45,3, 1,4, 1,3. IR (in substancia, cm^{-1}): 2956, 1739, 1477, 1436, 1253, 1197, 1169, 1135, 1092, 1033, 1011, 880, 843, 756, 623. Analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Si}$: vyrátané: C 62,25, H 6,62, N 4,84, zistené: C 62,20, H 6,53, N 4,92.

C) Metylester 3-aminometylindán-1-karboxylovej kyseliny

K roztoku 5,79 g metylesteru 3-kyano-3-trimetylsilanyloxyindán-1-karboxylovej kyseliny (20,0 mmol, 1,0 ekvivalentu) v 25 ml metanolu sa pridá 5,71 g monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (30,0 mmol, 1,5 ekvivalentu). Vzniknutý roztok sa 15 minút mieša a potom sa k nemu pridá 4,21 g 20% hydroxidu paladnatého na uhlíku (50% hmotn. vodná vlhkosť, 3,00 mmol, 0,15 ekvivalentu). Reakčná zmes sa na 24 hodín podrobí hydrogenolýze za tlaku vodíka 344 kPa, potom sa prefiltruje cez celit. Filtrát sa zvyčajne použije

v nasledujúcom stupni (príklad 60D). Zlúčenina uvedená v nadpise sa izoluje nasledujúcim postupom: Filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi 30 ml metylénchloridu a 20 ml nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje 15 ml metylénchloridu. Spojené vodné vrstvy sa premyjú 40 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organický roztok sa vysuší bezvodým síranom sodným a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (3,65 g, 89 %), ako zmes diastereomérov v pomere približne 10 : 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (prevažujúci diastereomér): δ 7,43 (dd, $J = 6,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 3H), 4,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,14 (dd, $J = 12,8, 4,7$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 1,3 (br s, 2H).

D) 9-Oxo-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

K roztoku metylesteru 3-aminometylindán-1-karboxylovej kyseliny (predpoklad 20,0 mmol, 1 ekvivalent) v 50 ml metanolu (tzn. surovej reakčnej zmesi z predchádzajúceho stupňa, príkladu 60C) sa pridá 3,84 g terc-butoxidu sodného (40,0 mmol, 2,0 ekvivalentu). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku a potom skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi 60 ml etylacetátu a 40 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje ešte 2 x 50 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom sodným a skoncentrujú. Pevný zvyšok sa prekryštalizuje z 10 ml toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov (1,78 g, 51 %) s teplotou topenia 172 až 173°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,2, 4,1$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 3,7$ Hz,

1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,18 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,52 - 2,45 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173,6, 144,7, 144,6, 128,0, 127,7, 123,2, 122,9, 49,3, 47,9, 39,1, 38,4. IR (in substancia, cm^{-1}): 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613. Analýza pre $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$: vyrátané: C 76,28, H 6,40, N 8,09, zistené: C 75,94, H 6,27, N 7,99.

E) 10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-p-toluén-sulfonát

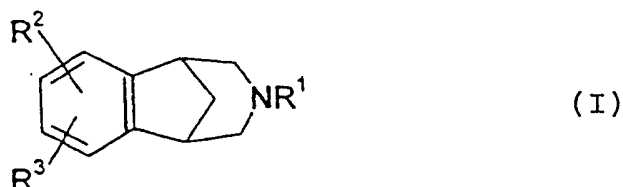
K roztoku 1,38 g 9-oxo-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triénu (8,00 mmol, 1 ekvivalent) v 8 ml tetrahydrofuránu sa pridá 603 mg tetrahydroboritanu sodného (16,0 mmol, 2,0 ekvivalentu). K vzniknutej zmesi sa pomaly pridá 2,77 ml dietyléterátu fluoridu boritého (21,6 mmol, 2,7 ekvivalentu). Po ukončení vývoja plynu sa reakčná zmes 5 hodín zahrieva na 50°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa k nej (najskôr prikvapká) 10 ml metanolu a 0,125 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Výsledná zmes sa 12 hodín zahrieva k spätnému toku, potom ochladí na teplotu miestnosti a skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zriedi 20 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného a potom 30 ml metylterc-butyléteru. Zriedená zmes sa 30 minút mieša a vodná vrstva sa extrahuje ďalšími 30 ml metylterc-butyléteru. Spojené organické vrstvy sa premyjú 40 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným a skoncentrujú pri zníženom tlaku. K zvyšku sa pridá 1,67 g monohdrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (8,80 mmol, 1,1 ekvivalentu) spolu s 20 ml izopropylalkoholu. Výsledný roztok sa mieša, kým sa nedosiahne úplné rozpustenie a potom za miešania postupne ochladí na teplotu miestnosti. Filtráciou sa izolujú biele kryštály zlúčeniny uvedenej v nadpise (2,17 g, 81 %) s teplotou topenia 207 až 208°C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,43 - 7,32

(m, 4H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,37 (d, $J = 11,2$ Hz, 4H), 3,30 (br s, 2H), 3,15 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 140,8, 140,5, 139,1, 127,2, 127,2, 124,3, 122,3, 45,1, 39,7, 37,3, 18,7. IR (KBr, cm^{-1}): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492. Analýza pre $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: vyrátané: C 65,23, H 6,39, N 4,23, zistené: C 65,05, H 6,48, N 4,26.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Azapolycyklické zlúčeniny s anelovanou arylskupinou všeobecného vzorca I



kde

R^1 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, benzylskupinu, $XC(=O)R^{13}$ alebo $-CH_2CH_2-O-$ alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

R^2 a R^3 sú nezávisle zvolené zo súboru skladajúceho sa z vodíka, alkenylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, halogénu, kyanoskupiny, skupiny $-SO_q-$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, kde q predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, alkylamino- s 1 až 6 atómami uhlíka, $(alkyl)_2$ amino- s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, arylalkyl-, s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo arylalkyl-O- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde arylová časť je zvolená z fenylskupiny a naftylskupiny, heteroarylalkyl- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteroarylalkyl-O- s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde heteroarylová časť je zvolená z päť- až sedemčlenných aromatických kruhov obsahujúcich 1 až 4 heteroatómy zvolené z kyslíka, dusíka a síry,

a X^2 -alkyl- s 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a X^2 -alkoxyalkyl- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde X^2 chýba alebo X^2 predstavuje alkylamino-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo (alkyl)₂aminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, pričom alkylový zvyšok s 0 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyalkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti skupiny X^2 -alkyl- s 0 až 6 atómami uhlíka a X^2 -alkoxyalkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti obsahuje aspoň jeden atóm uhlíka, a pričom 1 až 3 atómy uhlíka uvedeného alkylového zvyšku s 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo alkoxyalkylového zvyšku s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti sú prípadne nahradené atómom kyslíka, dusíka alebo síry, pričom však ktorékoľvek dva také heteroatómy musia byť oddelené aspoň dvoma atómami uhlíka a pričom ktorákoľvek z alkylových častí uvedeného alkylového zvyšku s 0 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyalkylového zvyšku s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti je prípadne substituovaná 2 až 7 atómami fluóru, a pričom jeden z atómov uhlíka každej z alkylových častí uvedenej arylalkylskupiny s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteoaryl-alkylskupiny s 0 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti je prípadne nahradený atómom kyslíka, dusíka alebo síry, pričom každá z hore uvedených arylových a hetearylých skupín je prípadne substituovaná jedným substituentom alebo väčším počtom substituentov, prednostne 0 až 2 substituentmi, nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 1 až 7 atómami fluóru, alk-

oxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 2 až 7 atómami fluóru, halogénu (napríklad chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), alkenylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí a skupiny $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ a $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$; alebo

R^2 a R^3 dohromady s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria štvor- až sedemčlenný monocyklický alebo desať- až štrnásťčlenný bicyklický karbocyklický kruh, ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený, pričom 1 až 3 neanelované atómy uhlíka monocyklického kruhu a 1 až 5 atómov uhlíka bicyklického kruhu, ktoré nie sú súčasťou benzokruhu znázorneného vo všeobecnom vzorci I, sú prípadne a nezávisle nahradené dusíkom, kyslíkom alebo sírou a uvedený monocyklický alebo bicyklický kruh je prípadne substituovaný jedným substituentom alebo väčším počtom substituentov, prednostne 0 až 2 substituentmi v prípade monocyklických kruhov, a 0 až 3 substituentmi v prípade bicyklického kruhu, ktoré sú nezávisle zvolené z alkylskupiny s 0 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde celkový počet atómov uhlíka neprekračuje 6 a kde ktorákoľvek z alkylových častí je prípadne substituovaná 1 až 7 atómami fluóru; nitroskupiny, oxoskupiny, kyanoskupiny, halogénu, alkenylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atómami

uhlíka v každej z alkylových častí, $-\text{CO}_2\text{R}^4$,
 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ a $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$;

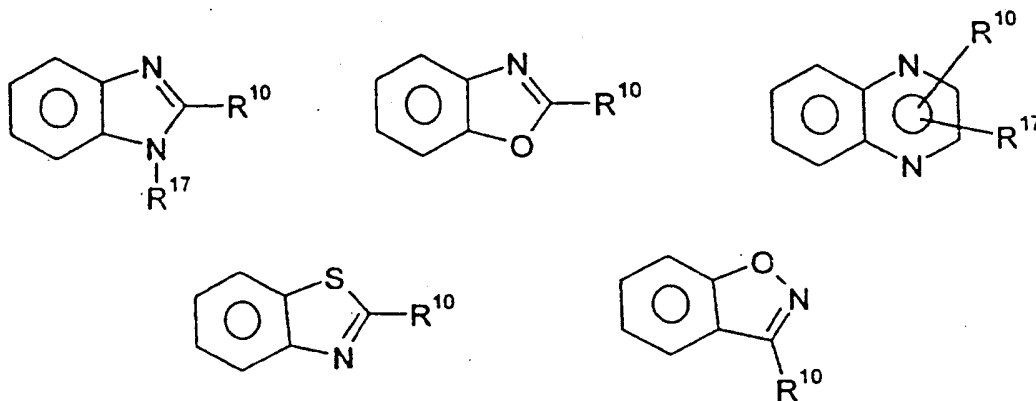
R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^{13} je každý nezávisle zvolený z vodíka a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo R^5 a R^6 , alebo R^7 a R^8 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria pyrrolidínový, piperidínový, morfolínový, azetidínový, piperazínový, -N-alkyl-piperazínový kruh s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo tiomorfolínový kruh alebo tiomorfolínový kruh, v ktorom je kruhový atóm síry nahradený sulfínylskupinou alebo sulfonylskupinou; a

X predstavuje nezávisle alkylénskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

pričom (a) aspoň jeden z R^1 , R^2 a R^3 musí byť odlišný od vodíka, a (b) keď R^2 a R^3 predstavujú vodík, R^1 nemôže predstavovať vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

2. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhom znázorneným vo všeobecnom vzorci I tvoria bicyklický kruhový systém zvolený z



kde R^{10} a R^{17} sú nezávisle zvolené z vodíka, alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom v tejto alkoxyalkylskupine s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej a 0 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti celkový počet atómov uhlíka neprekračuje 6, a pričom ktorákoľvek z hore uvedených alkylových častí je prípadne substituovaná 1 až 7 atómami fluóru; nitroskupiny, kyanoskupiny, halogénu, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, fenylskupiny a monocyklickej heteroarylskupiny, kde heteroaryl je zvolený z päť- až sedemčlenných aromatických kruhov obsahujúcich 1 až 4 heteroatómy zvolené z kyslíka, dusíka a síry, a R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^{13} majú význam uvedený v nároku 1.

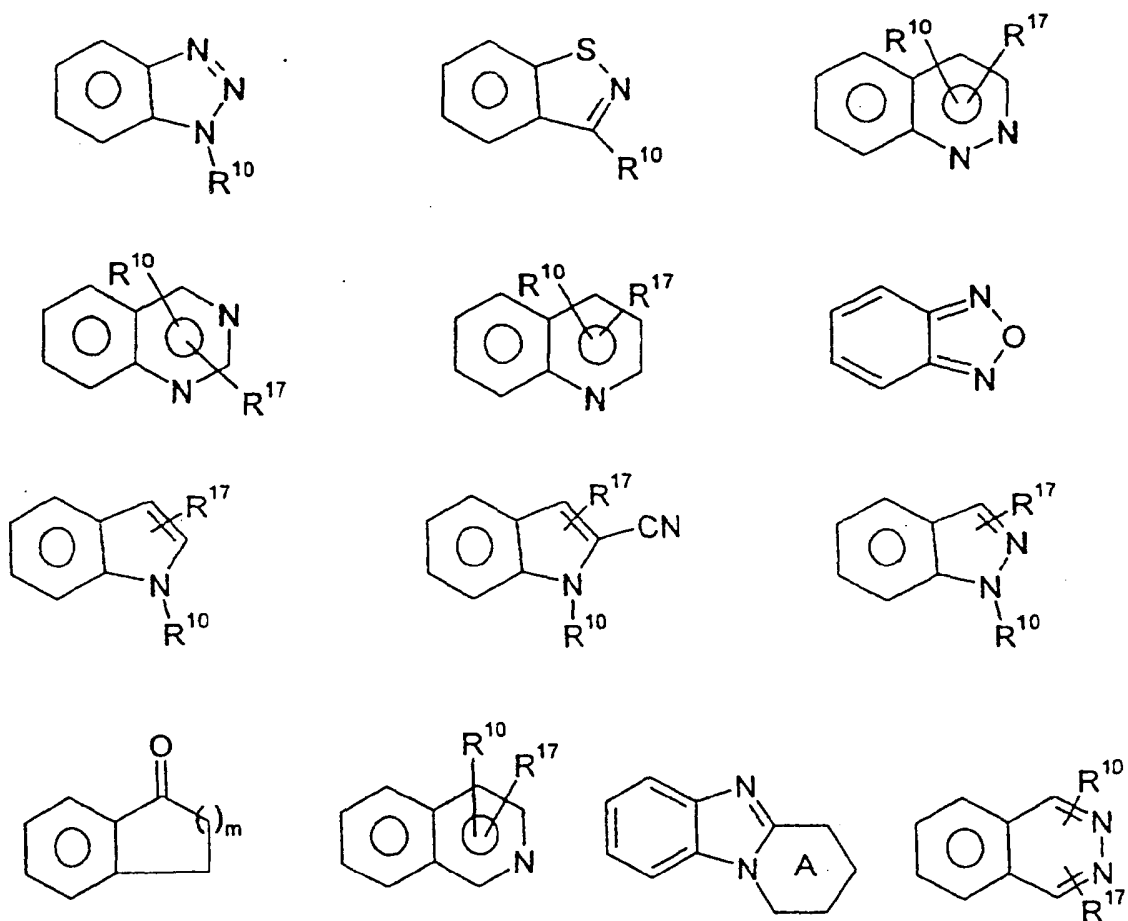
3. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhom znázorneným vo všeobecnom vzorci I netvorí bicyklický alebo tricyklický kruhový systém.

4. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1, kde jeden alebo každý z R^2 a R^3 predstavuje skupinu $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, kde R^{13} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

5. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1, kde jeden z R^2 a R^3 predstavuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, kde R^{13} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka prípadne substituovanú 1 až 7 atómami fluóru.

6. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1, kde jeden z R^2 a R^3 predstavuje skupinu CF_3 , fluór, kyanoskupinu, alkynylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu C_2F_5 .

7. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhom znázorneným vo všeobecnom vzorci I tvoria bicyklický alebo tricyklický kruhový systém zvolený z



kde R^{10} a R^{17} majú význam uvedený v nároku 1, a m predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, a jeden z atómov uhlíka kruhu A je prípadne nahradený kyslíkom alebo skupinou N-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka.

8. Farmaceutická kompozícia na použitie pri znižovaní závislosti od nikotínu alebo napomáhajú skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku u cicavcov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje azapolycyklickú zlúčeninu podľa nároku 1 v množstve, ktoré je účinné pri znížení závislosti

od nikotínu alebo pri napomáhaní skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku, a farmaceuticky vhodný nosič.

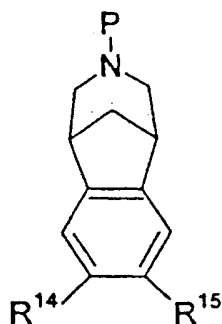
9. Spôsob znižovania závislosti od nikotínu alebo napomáhania skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku u cicavcov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa takému cicavcovi podáva azapolycyklická zlúčenina podľa nároku 1 v množstve, ktoré je účinné pri znížení závislosti od nikotínu alebo pri napomáhaní skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku.

10. Farmaceutická kompozícia na liečenie poruchy alebo stavu zvoleného zo súboru skladajúceho sa zo zápalovej choroby čriev, ulceróznej kolitídy, pyoderma gangrenosum, Crohnovej choroby, syndrómu dráždivého čreva, spastickej dystónie, chronickej bolesti, akútnej bolesti, celiakálnej sprue, pouchitídy, vazokonstrikcie, úzkosti, panickej poruchy, depresie, bipolárnej poruchy, autizmu, porúch spánku, syndrómu "jet-lag", amyotrofickej laterálnej sklerózy, kognitívnej dysfunkcie, hypertenzie, bulímie, anorexie, obezity, srdcových arytmií, nadmernej sekrécie žalúdočnej kyseliny, vredov, feochromocytómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, závislosti od chemických látok a návyku na nich, závislosti od nikotínu, tabakových výrobkov, alkoholu, benzodiazepínov, barbiturátov, opiátov alebo kokaínu alebo návyku na nich, bolesti hlavy, mŕtvice, traumatického poškodenia mozgu, obsedantne-kompulzívnej poruchy, psychózy, Huntingtonovej chorey, tardívnej dyskinézy, hyperkinézy, dyslexie, schizofrénie, multiinfarktovej demencie, kognitívneho ochabnutia spojeného s vekom, epilepsie, vrátane epilepsie s absenciou a petit maly, senilnej demencie Alzheimerovho typu, Parkinsonovej choroby, nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou a Tourettovho syndrómu u cicavca, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje azapolycyklickú zlúčeninu podľa nároku 1 v množstve, ktoré

je účinné pri liečení takej poruchy alebo stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

11. Spôsob liečenia poruchy alebo stavu zvoleného zo súboru skladajúceho sa zo zápalovej choroby čriev, ulceróznej kolitídy, pyoderma gangrenosum, Crohnovej choroby, syndrómu dráždivého čreva, spastickej dystónie, chronickej bolesti, akútnej bolesti, celiakálnej sprue, pouchitídy, vazokonstrikcie, úzkosti, panickej poruchy, depresie, bipolárnej poruchy, autizmu, porúch spánku, syndrómu "jet-lag", amyotrofickej laterálnej sklerózy, kognitívnej dysfunkcie, hypertenzie, bulímie, anorexie, obezity, srdcových arytmií, nadmernej sekrécie žalúdočnej kyseliny, vredov, feochromocytómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, závislosti od chemických látok a návyku na nich, závislosti od nikotínu, tabakových výrobkov, alkoholu, benzodiazepínov, barbiturátov, opiátov alebo kokaínu alebo návyku na nich, bolesti hlavy, mŕtvice, traumatického poškodenia mozgu, obsedantne-kompulzívnej poruchy, psychózy, Huntingtonovej chorey, tardívnej dyskinézy, hyperkinézy, dyslexie, schizofrénie, multiinfarktovej demencie, kognitívneho ochabnutia spojeného s vekom, epilepsie, vrátane epilepsie s absenciou a petit maly, senilnej demencie Alzheimerovho typu, Parkinsonovej choroby, nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou a Tourettovho syndrómu u cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa cicavcovi, ktorý také liečenie potrebuje podáva azapolycyklická zlúčenina podľa nároku 1 v množstve, ktoré je účinné pri liečení takej poruchy alebo stavu.

12. Zlúčeniny všeobecného vzorca

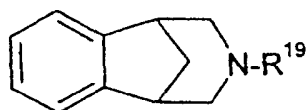


kde

P predstavuje vodík, metylskupinu, skupinu COOR^{16} , kde R^{16} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alylskupinu alebo 2,2,2-trichlóretylskupinu; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, kde R^5 a R^6 majú význam uvedený v nároku 1; $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 atómami halogénu, prednostne 1 až 3 atómami fluóru alebo chlóru; benzylskupinu, terc-butoxykarbonylskupinu alebo trifluóracetylskupinu; a

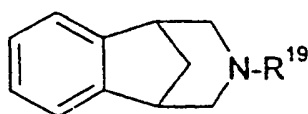
R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené zo súboru skladajúceho sa z vodíka, alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej 1 až 7 atómami fluóru; skupiny $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, skupiny $-\text{O}$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka a halogénu; pričom R^{14} a R^{15} nemôžu obidva predstavovať atóm vodíka, keď P predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka.

13. Spôsob znižovania závislosti od nikotínu alebo napomáhania skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku u cicavcov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa takému cicavcovi podáva zlúčenina všeobecného vzorca



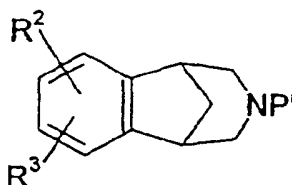
kde R¹⁹ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve, ktoré je účinné pri znížení závislosti od nikotínu alebo pri napomáhaní skončeniu alebo zníženiu užívania tabaku.

14. Spôsob liečenia poruchy alebo stavu zvoleného zo súboru skladajúceho sa zo zápalovej choroby čriev, ulceróznej kolitídy, pyoderma gangrenosum, Crohnovej choroby, syndrómu dráždivého čreva, spastickej dystónie, chronickej bolesti, akútnej bolesti, celiakálnej sprue, pouchitídy, vazokonstrikcie, úzkosti, panickej poruchy, depresie, bipolárnej poruchy, autizmu, porúch spánku, syndrómu "jet-lag", amyotrofickej laterálnej sklerózy, kognitívnej dysfunkcie, hypertenzie, bulímie, anorexie, obezity, srdcových arytmií, nadmernej sekrécie žalúdočnej kyseliny, vredov, feochromocytómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, závislosti od chemických látok a návyku na nich, závislosti od nikotínu, tabakových výrobkov, alkoholu, benzodiazepínov, barbiturátov, opiátov alebo kokaínu alebo návyku na nich, bolesti hlavy, mŕtvice, traumatického poškodenia mozgu, obsedantne-kompulzívnej poruchy, psychózy, Huntingtonovej chorey, tardívnej dyskinezy, hyperkinézy, dyslexie, schizofrénie, multiinfarktovej demencie, kognitívneho ochabnutia spojeného s vekom, epilepsie, vrátane epilepsie s absenciou a petit maly, senilnej demencie Alzheimerovho typu, Parkinsonovej choroby, nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou a Tourettovho syndrómu u cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa cicavcov, ktorý také liečenie potrebuje podáva zlúčenina všeobecného vzorca



kde R^{19} predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve, ktoré je účinné pri liečení takej poruchy alebo stavu.

15. Zlúčeniny všeobecného vzorca I'

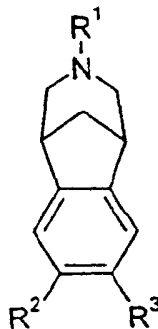


kde

R^2 a R^3 majú význam uvedený v nároku 1; a

P' predstavuje skupinu $COOR^{16}$, kde R^{16} predstavuje alylskupinu, 2,2,2-trichlóretylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; skupinu $-C(=O)NR^5R^6$, kde R^5 a R^6 majú význam uvedený v nároku 1; $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkyl, ktorej alkyllová časť obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka je prípadne substituovaná 1 až 3 atómami halogénu, prednostne 1 až 3 atómami fluóru alebo chlóru; benzylskupinu alebo terc-butoxykarbonylskupinu.

16. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde R^1 má význam uvedený v nároku 1; a R^2 a R^3 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú 1 až 7 atómami fluóru, $-C(=O)$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, $-O$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo halogén;

pričom R^2 a R^3 nemôžu obidva predstavovať vodík, keď P predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nekonjugovanú alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka.

17. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1, ktorými sú

5,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on;

6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,(10),3,6,8-tetraén;

2-fluór-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-5-yl)benzamíd;

6-metyl-5,7-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

6-metyl-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

5,7-dimetyl-6-oxo-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

5,7-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

6-oxo-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,8-trién;

6-metyl-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

7-dimetylamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

6,7-dioxo-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
2(11),3,9-trién;

5,8-dimetyl-6,7-dioxo-5,8,14-triazatetracyklo-
[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-2(11),3,9-trién;

5-oxa-7-metyl-6-oxo-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
-pentadeka-2(10),3,8-trién;

1-(10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-1-etanón;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

18. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 2,
ktorými sú

6-metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

7-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6,7-dimetyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

6-metyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

6,7-dimetyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

14-metyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,1¹,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,1⁰,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraén;

6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,1⁰,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraén;

7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,1⁰,0⁴,8]penta-
deka-2,4(8),6,9-tetraén;

5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,1¹,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

19. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 3,
ktorými sú

4-metyl-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-y]-
-acetamid;

4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

4,5-difluór-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

4-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

3-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;

4,5-dichlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

N⁴,N⁴-dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién-4-sulfónamid;

4-(1-pyrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trién;

5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-
-karbonitril;

4-etynyl-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;

5-etynyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-
-karbonitril;

5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-
-karbonitril;

4-etynyl-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;

4-fluór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién;

4-chlór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién;

5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién-4-karbonitril;

4-etynyl-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién;

4,5-bistrifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trién;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

20. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 6,
ktorými sú

3-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;

4-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trién;

3-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid;

4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

21. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 7,
ktorými sú

5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

6-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

7-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

7-etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

8-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

6-chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

6-metoxy-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

6-chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

6-chlór-3-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

22. Azapolycyklická zlúčenina podľa nároku 1,
ktorá je racemickou zmesou.

23. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1,
ktorými sú

(+)-5,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2,4(8),9-
-trien-6-on;

(+)-6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2,(10),3,6,8-tetraén;

(+)-2-fluór-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-
-2(7),3,5-trien-5-yl)benzamid;

(+)-6-metyl-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,8-trién;

(+)-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,8-trién;

(+)-6-metyl-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-7-dimetylamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-5-oxa-7-metyl-6-oxo-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
-pentadeka-2(10),3,8-trién;

(+)-1-(10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-1-etanón;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

24. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 2,
ktorými sú

(+)-6-metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6,7-dimetyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén;

(+)-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

25. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 3,
ktorými sú

(+)-4-metyl-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-y]-
-acetamid;

(+)-4-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-3-(10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

(+)-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;

(+)-N⁴,N⁴-dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-
-trién-4-sulfónamid;

(+)-4-(1-pyrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]-
dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién-4-
-karbonitril;

(+)-4-etynyl-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-
-trién;

(+)-5-etynyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etynyl-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-fluór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-chlór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etynyl-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

26. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 6, ktorými sú

(+)-3-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-3-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-ylkyanid;

(+)-4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

27. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 7,
ktorými sú

(+)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-7-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-7-etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-8-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on;

(+)-6-chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-metoxi-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-chlór-3-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

28. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 1,
ktorými sú

(-)-5,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-
-trien-6-on;

(-)-6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2,(10),3,6,8-tetraén;

(-)-2-fluór-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-5-yl)benzamid;

(-)-6-metyl-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,8-trién;

(-)-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,8-trién;

(-)-6-metyl-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-7-dimetylamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-5-oxa-7-metyl-6-oxo-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
-pentadeka-2(10),3,8-trién;

(-)-1-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-1-etanón;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

29. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 2,
ktorými sú

(-)-6-metyl-5-tia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-metyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6,7-dimetyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-izobutyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-6-metyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(-)-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-6-metyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(-)-7-metyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0²,10,0⁴,8]-
pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén;

(-)-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

30. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 3,
ktorými sú

(-)-4-metyl-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-y]-
-acetamid;

(-)-4-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-3-(10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

(-)-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;

(-)-N⁴,N⁴-dimetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]dodeka-2(7),3,5-
-trién-4-sulfónamid;

(-)-4-(1-pyrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0²,7]-
dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-4-etynyl-5-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-5-etynyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-4-etynyl-5-chlór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-fluór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-chlór-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(-)-4-etynyl-5-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

31. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 6, ktorými sú

(-)-3-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-4-trifluórmetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-3-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(-)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid;

(-)-4-fluór-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

32. Azapolycyklické zlúčeniny podľa nároku 7, ktorými sú

(-)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-6-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-7-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-7-etyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-8-metyl-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on;

(-)-6-chlór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-6-metoxy-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-6-chlór-10-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(-)-6-chlór-3-fluór-5,14-diazatetracyklo[10,3,1,0²,11,0⁴,9]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

a ich farmaceuticky vhodné soli.