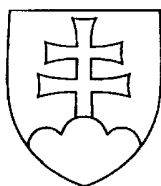


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

703-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D471/16,
C07D498/16,
C07D513/16,
A61K 31/4375,
A61K 31/437,
A61K 31/553,
A61P 25/00
/(C07D471/16,
C07D221:00,
C07D221:00,
C07D209:00)
(C07D471/16,
C07D221:00,
C07D209:00,
C07D209:00)

- (22) Dátum podania prihlášky: 19. 12. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/256 745
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 20. 12. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 4. 2004
Vestník ÚPV SR č.: 4/2004
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US01/49380
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO02/059124

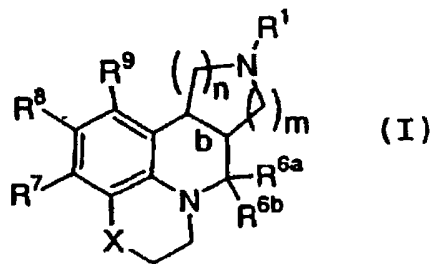
(71) Prihlasovateľ: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;

(72) Pôvodca: Fevig John M., Lincoln University, PA, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;
Mitchell Ian S., Philadelphia, PA, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;
Lee Taekyu, Wilmington, DE, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;
Chen Wenting, Exton, PA, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;
Cacciola Joseph, Newark, DE, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;

(74) Zástupca: Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Substituované pyrolochinolíny a pyridochinolíny ako agonisty a antagonisty serotonínu

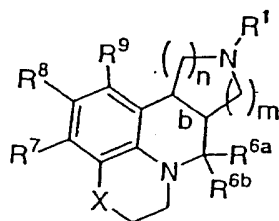
(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny znázornené všeobecným vzorcom (I) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli. Ďalej sú opisované farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny ako aktívne zložky a použitie týchto zlúčenín a ich formulácií pri liečení určitých porúch. Zlúčeniny vzorca (I) sú agonisty a antagonisty serotonínu a sú použiteľné pri potláčaní alebo prevencii porúch centrálnej nervovej sústavy vrátane obezity, úzkosti, depresie, psychózy, schizofrénie, porúch spánku, sexuálnych porúch, migrény, stavov súvisiacich s bolesťou hlavy, sociálnych fóbii a gastrointestinálnych porúch, ako je dysfunkcia tráviaceho a zažívacieho traktu.



SUBSTITUOVANÉ PYROLOCHINOLÍNY A PYRIDOCHINOLÍNY AKO AGONISTY A ANTAGONISTY SEROTONÍNU

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka určitých nových zlúčenín štruktúrneho vzorca



(I)

alebo foriem farmaceuticky prijateľných solí týchto zlúčenín, v ktorom sa R^1 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 , X , b , k a n opisujú nižšie. Tento vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto nové zlúčeniny ako účinné zložky a použitia týchto nových zlúčenín a ich zmesí pri liečení určitých porúch. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú serotonínovými agonistami a antagonistami a sú použiteľné pri potláčaní alebo prevencii porúch centrálnej nervovej sústavy vrátane obezity, stavov úzkosti, depresie, psychózy, schizofrénie, porúch spánku, porúch pohlavnej aktivity, migrény, stavov súvisiacich s bolesťou v oblasti hlavy, sociálnych fóbii a gastrointestinálnych porúch, ako je dysfunkcia motility gastrointestinálneho traktu.

Doterajší stav techniky

Existuje podstatná korelácia vzťahu medzi moduláciou receptorov 5-HT₂ a radom chorôb a spôsobov liečenia. Doteraz boli identifikované tri subtypy triedy receptorov 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} a 5-HT_{2C}. Pred skorými deväťdesiatimi rokmi sa receptory 5-HT_{2C} a 5-HT_{2A} opisujú ako 5-HT_{1C} respektíve 5-HT₂.

Agonizmus alebo antagonizmus receptorov 5-HT₂, buď selektívny alebo neselektívny, súvisí so spôsobom liečby rôznych porúch centrálnej nervovej sústavy

(CNS). Ligandy vykazujúce afinitu voči receptorom 5-HT₂ majú početné fyziologické a behaviorálne účinky [Trends in Pharmacological Sciences, 11, 181 (1990)]. V nedávnej minulosti bol dobre zdokumentovaný príspevok serotonergickej aktivity ku spôsobu pôsobenia antidepresív. Zlúčeniny zvyšujúce celkový bazálny tonus serotonínu v centrálnej nervovej sústave sa úspešne vyvíjajú ako antidepresíva. Inhibítory zachytené selektívne pre serotonín (SSRI) pôsobia zvýšením množstva serotonínu prítomného v nervových synapsách. Tieto prelomové spôsoby liečby však nie sú bez vedľajších účinkov a majú nevýhodu oneskoreného nástupu pôsobenia [Leonard, J. Clin. Psychiatry, 54 (suppl.), 3 (1993)]. Vzhľadom na mechanizmus svojho pôsobenia ovplyvňujú tieto SSRI aktivitu mnohých subtypov receptorov serotonínu. Táto nešpecifická modulácia skupiny receptorov serotonínu hrá najpravdepodobnejšie významnú úlohu v profile vedľajších účinkov. Navyše tieto zlúčeniny často vykazujú vysokú afinitu voči mnohým serotonínovým receptorom rovnako tak ako voči väčšiemu počtu ďalších monoamínových neurotransmiterov a receptorov záťažových faktorov. Odstránenie časti skríženej receptorovej reaktivity by umožnilo prieskum a možný vývoj účinných terapeutických ligandov so zlepšeným profilom vedľajších účinkov.

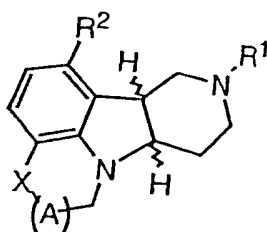
Existuje dostatočné množstvo dôkazov o úlohe selektívnych 5-HT₂ receptorových ligandov pri mnohých spôsoboch liečenia chorôb. Pozmenenie receptorov 5-HT₂ súvisí s liečením schizofrénie a psychóz [L. Ugedo a kol., Psychopharmacology, 98, 45 (1989)]. Náladu, správanie a halucinogenézu možno ovplyvňovať receptormi 5-HT₂ v limbickom systéme a mozgovej kôre. Modulácia receptorov 5-HT₂ v hypotalame môže ovplyvňovať chuť do jedla, termoreguláciu, spánok, sexuálne správanie, pohybovú aktivitu a neuroendokrinnú funkciu (P. Hartig a kol., Annals New Academy of Science, 149, 159). Existuje tiež dôkaz o tom, že receptory 5-HT₂ sprostredkovávajú hypoaktivitu, ovplyvňujú spotrebu potravy krýs a sprostredkovávajú penilnú erekciu [Psychopharmacology, 101, 57 (1990)].

Zlúčeniny vykazujúce selektivitu voči receptorom 5-HT_{2B} sú použiteľné pri liečení stavov, ako je tachygastria, hypermotilita súvisiaca s poruchou dráždivého čreva, zápcha, dyspepsia a ďalšie periférne sprostredkované stavy.

Antagonisty 5-HT_{2A} sa ukazujú byť účinnými látkami pri liečení schizofrénie, úzkosti, depresie a migrén [W. Koek, Neurosciences and Behavioral Reviews, 16, 95 (1996)]. Okrem prospešných antipsychotických účinkov sú klasické neuroleptiká

často zodpovedné za vyvolanie akútnych extrapyramidálnych vedľajších účinkov a neuroendokrinných porúch. Tieto zlúčeniny všeobecne vykazujú významnú afinitu k dopamínovým D2 receptorom (rovnako tak ako afinitu k iným záťažovým receptorom) čo často súvisí s extrapyramidálnymi symptómami a oneskorenou dyskinéziou, čo odrádza od ich použitia ako liečiv prvej línie pri schizofrénii a príbuzných poruchách. Zlúčeniny vykazujúce priaznivejší profil selektivity by predstavovali možné zlepšenie liečby porúch centrálnej nervovej sústavy.

US patenty č. 3 914 421, 4 013 652, 4 115 577, 4 183 936 a 4 238 607 uverejňujú pyridopyrolobenzheterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca



v ktorom

X je atóm kyslíka, atóm síry, skupina S(=O) alebo SO₂,

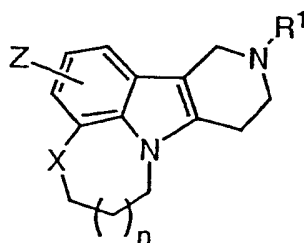
n je 0 alebo 1,

m je 0 alebo 1,

R a R¹ sú rôzne uhlíkaté substituenty a

Z je monosubstituent, ktorým je atóm vodíka, metylová skupina alebo atóm chlóru.

US patent č. 4 219 550 opisuje pyridopyrolobenzheterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca



v ktorom

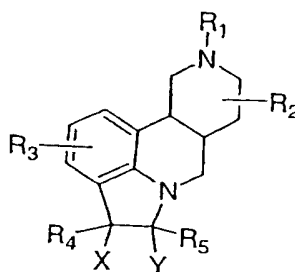
X je atóm kyslíka alebo atóm síry,

R¹ je C₁₋₄ alkylová skupina alebo cyklopropylová skupina,

R² je atóm vodíka, metylová skupina, metoxyskupina, atóm chlóru, atóm brómu, atóm fluóru alebo trifluórmetylová skupina a

(A) je skupina -CH₂-, -CH(CH₃)- alebo -CH₂CH₂-.

Európska patentová prihláška EP 473 550 A1 opisuje indolonaftyridíny všeobecného vzorca



v ktorom

X a Y predstavujú atómy vodíka alebo jednoduchý kruh,

R¹ je atóm vodíka, alkylová skupina, alkylkarbonylalkylová skupina, arylkarbonylalkylová skupina, aralkylskupina alebo mono- alebo disubstituovaná karbamoylalkylová skupina a

R³, R⁴ a R⁵ sú atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, alkoxyskupina, alkyltioskupina alebo trifluórmetylová skupina.

Žiadne z vyššie opisovaných citácií nenavrhujú ani neopisujú zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Nadalej existuje potreba objavovať nové zlúčeniny použiteľné ako agonisty a antagonisty serotonínu, ktoré možno použiť pri potláčaní alebo prevencii chorôb centrálnej nervovej sústavy. Ako taký opisuje tento vynález nové zlúčeniny, ktoré majú nízku molekulovú hmotnosť a sú použiteľné ako agonisty a antagonisty serotonínu a zaistujú dobrú účinnosť *in vitro*.

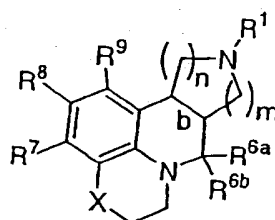
Podstata vynálezu

Jedným predmetom tohto vynálezu je poskytnutie nových zlúčenín použiteľných ako agonisty alebo antagonisty receptorov 5-HT₂, konkrétnejšie 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} alebo farmaceuticky prijateľných solí alebo liekových prekursorov týchto zlúčenín.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnutie farmaceutických prostriedkov obsahujúcich farmaceuticky prijateľný nosič a terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej z týchto zlúčenín podľa tohto vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo liekového prekursora tejto zlúčeniny.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnutie spôsobu liečenia porúch centrálnej nervovej sústavy vrátane obezity, úzkosti, depresie, psychózy, schizofrénie, porúch spánku a sexuálnej aktivity, migrény a ďalších stavov súvisiacich s bolesťou v oblasti hlavy, sociálnych fóbií a gastrointestinálnych porúch, ako je dysfunkcia motility tráviaceho a zažívacieho ústrojenstva, vrátane podávania pacientovi, ktorý potrebuje toto liečenie, terapeuticky účinného množstva aspoň jednej zo zlúčenín podľa tohto vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo liekového prekursora takejto zlúčeniny. Konkrétnejšie tento vynález poskytuje spôsob liečenia obezity, úzkosti, depresie alebo schizofrénie.

Tieto a ďalšie predmety tohto vynálezu, ktoré sú zrejmé z ďalšieho podrobného opisu, dosahujú pôvodcovia tohto vynálezu objavom zlúčenín všeobecného vzorca I



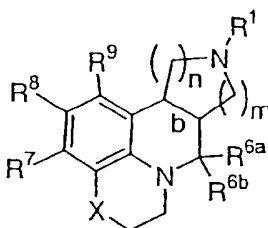
(I)

alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo liekových prekursorov, v ktorých R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹, X, b, k a n sa definujú nižšie, ktoré sú účinnými agonistami alebo

antagonistami receptorov 5-HT₂.

Nasleduje podrobný opis uskutočnenia.

[1] V prvom uskutočnení teda tento vynález obsahuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I



(I)

alebo jej stereoizomér alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, v ktorých

b je jednoduchá väzba, v ktorej sú vodíky mostíka v polohe buď cis alebo trans,

X je väzba, -CH₂-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR¹⁰-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -SCH₂-, -S(=O)CH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(=O)-, -CH₂S(=O)₂-, -NR¹⁰CH₂-, -CH₂NR¹⁰-, -NHC(=O)- alebo -C(=O)NH-,

R¹ sa zvolí z príkladov

atóm vodíka,

C(=O)R²,

C(=O)OR²,

C₁₋₈ alkylová skupina,

C₂₋₈ alkenylová skupina,

C₂₋₈ alkinylová skupina,

C₃₋₇ cykloalkylová skupina,

C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná skupinou Z,

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná skupinou Z,

C₂₋₆ alkinylová skupina substituovaná skupinou Z,

C₃₋₆ cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z,

C₁₋₃ alkylová skupina substituovaná skupinou Y,

C₂₋₃ alkenylová skupina substituovaná skupinou Y,

C₂₋₃ alkinylová skupina substituovaná skupinou Y,

C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R²,

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R²,

C₂₋₆ alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R²,

arylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R² a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný 0 až 2 skupinami R²,

Y sa volí z nasledujúcich prípadov

C₃₋₆ cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný skupinou Z,

C₃₋₆ cykloalkylová skupina substituovaná skupinou -(C₁₋₃ alkyl)-Z,

arylová skupina substituovaná skupinou -(C₁₋₃ alkyl)-Z a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný skupinou -(C₁₋₃ alkyl)-Z,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

-CH(OH)R²,

$-\text{C}(\text{etyléndioxy})\text{R}^2$,
 $-\text{OR}^2$,
 $-\text{SR}^2$,
 $-\text{NR}^2\text{R}^3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$,
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$,
 $-\text{CH}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,
 $-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ a $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov

atóm halogénu,

C_{1-3} halogénalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová

skupina, C₂₋₄ alkenylová skupina, C₂₋₄ alkinylová skupina a C₁₋₄ alkoxykupina, alternativne sa R² a R³ navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R⁴)-,

R⁴ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C₁₋₄ alkylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C₁₋₄ alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne spolu R^{6a} a R^{6b} tvoria =O alebo =S,

R⁷ a R⁹ sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina -NR⁴⁶R⁴⁷,

C₁₋₈ alkylová skupina, C₂₋₈ alkenylová skupina, C₂₋₈ alkinylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₈ alkoxykupina, (C₁₋₄ halogénalkyl)-oxykupina,

C₃₋₁₀ cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R³³,

C₁₋₄ alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R¹¹,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R³³,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R³³,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R³¹,

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹², S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ a NR¹²C(O)NHR¹⁵,

R⁸ sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C₁₋₈ alkylová skupina, C₂₋₈ alkenylová skupina, C₂₋₈ alkinylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₈ alkoxykupina, (C₁₋₄ halogénalkyl)-

oxyskupina,

C₃₋₁₀ cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R³³,

C₁₋₄ alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R¹¹,

C₂₋₄ alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R¹¹,

C₂₋₄ alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R¹¹,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R³³,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R³³,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R³¹,

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹², S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ a NR¹²C(O)NHR¹⁵,

R¹⁰ sa zvolí z prípadov atóm vodíka,

C₁₋₄ alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{10A},

C₂₋₄ alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{10A},

C₂₋₄ alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{10A} a

C₁₋₄ alkoxyskupina,

R^{10a} sa volí z prípadov

C₁₋₄ alkoxyskupina,

C₃₋₆ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R³³,

fenylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R³³ a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 2 skupinami R⁴⁴,

R¹¹ sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina,

nitroskupina,

C₁₋₈ alkylová skupina, C₂₋₈ alkenylová skupina, C₂₋₈ alkinylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₈ alkoxykupina, C₃₋₁₀ cykloalkylová skupina,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R³³,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R³³,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R³¹,

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹², S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ a NR¹²C(O)NHR¹⁵,

R¹² sa vždy nezávisle volí z prípadov

C₁₋₄ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A},

C₂₋₄ alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A},

C₂₋₄ alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A},

C₃₋₆ cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R³³,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R³³,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R³³ a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R³¹,

R^{12a} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R³³,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R³³ a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R³¹,

R¹³ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C₁₋₄ alkylová skupina, C₂₋₆

alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,

alternatívne sa môžu R^{12} a R^{13} pri pripojení k atómu dusíka spájať za vytvorenia 9 členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému obsahujúceho od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo čiastočne nasýtený a je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{16} ,

R^{14} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{15} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-3} halogénalkyloxyskupina, C_{1-3} alkyloxyskupina a $=O$,

R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, C_{1-4} alkylová skupina a $=O$,

R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, $=O$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OCH_3$, fenylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkyloxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, C_{1-4} alkyl- $C(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $OC(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)O-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)NH-$, C_{1-4} alkyl- $NHC(=O)-$, $(C_{1-4} \text{ alkyl})_2NC(=O)-$, C_{3-6} cykloalkyloxyskupina, C_{3-6} cykloalkylmetyloxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$ a C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou,

etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}\text{C}(=\text{O})-$ alebo $(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{CO}_2-$,

R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, $=\text{O}$, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , SOR^{45} , SR^{45} , $\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $\text{NR}^{46}\text{COR}^{45}$, $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, skupina $\text{CH}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4} alkoxyskupina,

R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-SO_2(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-C(=O)O(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-C(=O)(C_{1-4}$ alkylová) skupina a $-C(=O)H$,

n je 1 alebo 2 a

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, C_{1-4} alkyltio skupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

[2] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{10}-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-NR^{10}CH_2-$ alebo $-CH_2NR^{10}-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-8} alkylová skupina,

C_{2-8} alkenylová skupina,

C_{2-8} alkinylová skupina,

C_{3-7} cykloalkylová skupina,

C_{1-6} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

arylová skupina substituovaná 0 až 2 R^2 a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 2 skupinami R^2 ,

- R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm fluóru, atóm chlóru, skupina CH_2F , CHF_2 , CF_3 ,
 C_{1-4} alkylová skupina,
 C_{2-4} alkenylová skupina,
 C_{2-4} alkinylová skupina,
 C_{3-6} cykloalkylová skupina,
fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,
 C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a
5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,
- R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,
 R^{6b} je atóm vodíka,
alternatívne R^{6a} a R^{6b} spolu tvoria $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$,
- R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov
atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,
 C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxyskupina, $(\text{C}_{1-4}$ halogénalkyl)-oxyskupina,
 C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
 C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,
arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,
 OR^{12} , SR^{12} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$,

OC(O)R^{12} , OC(O)OR^{12} , $\text{CH(=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHC(=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, S(O)R^{12} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $\text{S(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{S(O)R}^{12}$, $\text{NR}^{14}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{12}\text{C(O)R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C(O)OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$ a $\text{NR}^{12}\text{C(O)NHR}^{15}$,

R^8 sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxyskupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, C(O)H , C(O)R^{12} , $\text{C(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{C(O)R}^{12}$, C(O)OR^{12} , OC(O)R^{12} , OC(O)OR^{12} , $\text{CH(=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHC(=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, S(O)R^{12} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $\text{S(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{S(O)R}^{12}$, $\text{NR}^{14}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{12}\text{C(O)R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C(O)OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$ a $\text{NR}^{12}\text{C(O)NHR}^{15}$,

R^{10} sa volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxyskupina,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxyskupina, C_{3-10} cykloalkylová

skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12a} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne

substituovaného -O- alebo -N(R¹⁴)-,

alternatívne sa môžu R¹² sa R¹³ pri pripojení k atómu dusíka spájať za vytvorenia 9 členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému obsahujúceho od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo čiastočne nasýtený a je substituovaný 0 až 3 skupinami R¹⁶,

R¹⁴ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C₁₋₄ alkylová skupina,

R¹⁵ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C₁₋₄ alkylová skupina, C₂₋₄ alkenylová skupina a C₂₋₄ alkinylová skupina,

R¹⁶ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, C₁₋₄ alkylová skupina, C₂₋₄ alkenylová skupina, C₂₋₄ alkinylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₃ halogénalkyloxyskupina, C₁₋₃ alkyloxyskupina a =O,

R³¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, C₁₋₄ alkylová skupina a =O,

R³³ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, =O, fenylová skupina, C₁₋₆ alkylová skupina, C₂₋₆ alkenylová skupina, C₂₋₆ alkinylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ halogénalkyloxyskupina, C₁₋₄ alkyloxyskupina, C₁₋₄ alkyltioskupina, C₁₋₄ alkyl-C(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, C₁₋₄ alkyl-OC(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)O-, C₃₋₆ cykloalkyloxyskupina, C₃₋₆ cykloalkylmetyloxyskupina, C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- alebo (C₁₋₄ alkyl)CO₂- a

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- alebo (C₁₋₄ alkyl)CO₂-,

R⁴¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm

halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkokyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, skupina $\text{CH}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} alkokyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa vždy volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4} alkokyskupina,

R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, C_{1-4} alkyltio skupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

[3] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ alebo $-CH_2S-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-6} alkylová skupina,

C_{2-6} alkenylová skupina,

C_{2-6} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 a

C_{2-4} alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

R^2 sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-6} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxykupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxykupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^8 sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-6} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxykupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxykupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{13} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahující od 1 do 4 heteroatomů zvolených z atomů dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-6} alkylová skupina,

C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxykupina, C_{3-10} cykloalkylová skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4

heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný
0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12a} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4
heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný
0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4}
alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne
substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,

alternatívne sa môžu R^{12} a R^{13} pri pripojení k atómu dusíka spájať za vytvorenia 9
členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému
obsahujúceho od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a
síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo
čiastočne nasýtený a je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{16} ,

R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová
skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{15} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová
skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm
fluóru, atóm chlóru, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina,
skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, -C(=O)H, metylová skupina, etylová skupina,
metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina a
=O,

R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm
halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, C_{1-4} alkylová
skupina a =O,

R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm

halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina -OCF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, =O, -C(=O)NH₂, -C(=O)OCH₃, fenylová skupina, C₁₋₆ alkylová skupina, C₂₋₆ alkenylová skupina, C₂₋₆ alkinylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ halogénalkyloxyskupina, C₁₋₄ alkyloxyskupina, C₁₋₄ alkyltioskupina, C₁₋₄ alkyl-C(=O)-, C₁₋₄ alkyl-OC(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)O-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, C₁₋₄ alkyl-NHC(=O)-, (C₁₋₄ alkyl)₂NC(=O)-, C₃₋₆ cykloalkyloxyskupina, C₃₋₆ cykloalkylmetyloxyskupina,

C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- alebo (C₁₋₄ alkyl)CO₂- a

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou -SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- alebo (C₁₋₄ alkyl)CO₂-,

R⁴¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, kyanoskupina, C₂₋₈ alkenylová skupina, C₂₋₈ alkinylová skupina, C₁₋₄ alkoxyskupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R⁴³, arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴² a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R⁴² sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, nitroskupina, kyanoskupina, skupina CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, C₂₋₆ alkenylová skupina, C₂₋₆ alkinylová skupina, C₁₋₄ alkoxyskupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina,

C₁₋₄ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R⁴³, arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴⁴ a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4

heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetyoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4} alkoxyskupina,

R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

[4] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-OCH_2-$ alebo $-SCH_2-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-4} cykloalkylová skupina,

C_{1-3} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,

C_{2-3} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,

- R^2 C_{2-3} alkynylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,
 sa vždy nezávisle volí z prípadov
 C_{1-4} alkylová skupina,
 C_{2-4} alkenylová skupina,
 C_{2-4} alkynylová skupina,
 C_{3-6} cykloalkylová skupina,
 fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,
 C_{3-6} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a
 5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3
 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je
 substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,
- R^{6a} je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo
 butylová skupina,
- R^{6b} je atóm vodíka,
- alternatívne sa R^{6a} a R^{6b} spájajú za vytvorenia $=O$ alebo $=S$,
- R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov
 atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina,
 hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, $-NR^{46}R^{47}$,
 C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkynylová skupina, C_{1-4}
 halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, $(C_{1-4}$ halogénalkyl)-
 oxyskupina,
 C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
 C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,
 arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} a
 5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3
 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je
 substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

- R^8 sa volí z prípadov
- atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,
- C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, (C_{1-4} halogénalkyl)oxyskupina,
- C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
- C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
- C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
- C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,
- C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,
- arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
- 5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci 2 alebo 4 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,
- OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $NR^{14}C(O)OR^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,
- R^{11} sa volí z prípadov
- atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,
- C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, (C_{1-4} halogénalkyl)oxyskupina,
- C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
- C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,
- arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
- 5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,
- R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

- C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,
 C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,
 C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,
 C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,
 arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
 C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a
 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4
 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný
 0 až 3 skupinami R^{31} ,
- R^{12a} sa vždy nezávisle volí z prípadov
 fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
 C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a
 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4
 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný
 0 až 3 skupinami R^{31} ,
- R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4}
 alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
 alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne
 substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,
- alternatívne sa skupiny R^{12} a R^{13} , pokiaľ sa pripájajú k atómu dusíka, môžu spájať za
 vytvorenia 9 členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického
 kruhového systému, ktorý obsahuje od 1 do 3 heteroatómov zvolených
 z prípadov jeden atóm dusíka, dva atómy dusíka, tri atómy dusíka, jeden atóm
 dusíka, jeden atóm kyslíka a jeden atóm dusíka, jeden atóm síry, a tento
 bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo čiastočne
 nasýtený a je substituovaný 0 až 2 skupinami R^{16} ,
- R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová
 skupina, propylová skupina a butylová skupina,
- R^{15} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová

skupina, propylová skupina a butylová skupina,

- R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm fluóru, atóm chlóru, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,
- R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, metylová skupina, etylová skupina a propylová skupina,
- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, fenylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkyloxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, C_{1-4} alkyl- $C(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)NH-$, C_{1-4} alkyl- $OC(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)O-$, C_{3-6} cykloalkyloxyskupina, C_{3-6} cykloalkylmetyloxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})-CO_2-$ a C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$,
- R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-3} alkoxykupina, C_{1-3} halogénalkylová skupina a C_{1-3} alkylová skupina,
- R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-3} alkoxykupina, C_{1-3} halogénalkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina a C_{1-3} alkylová skupina,
- R^{43} je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina,

cyklohexylová skupina, fenylová skupina alebo pyridylová skupina, každá substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina a butoxyskupina,

R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2 alebo 3,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

[5] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-OCH_2-$ alebo $-SCH_2-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-4} cykloalkylová skupina,

C_{1-3} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,

- C_{2-3} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,
 C_{2-3} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,
 R^2 sa vždy nezávisle volí z prípadov
 C_{1-4} alkylová skupina,
 C_{2-4} alkenylová skupina,
 C_{2-4} alkinylová skupina,
 C_{3-6} cykloalkylová skupina,
 fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,
 C_{3-6} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a
 5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3
 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je
 substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 R^{6a} je atóm vodíka,
 R^{6b} je atóm vodíka,
 alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú $=O$,
 R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru,
 metylová skupina, metoxyskupina, trifluórmetylová skupina,
 trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina a
 nitroskupina,
 R^8 sa volí z prípadov
 atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, trifluórmetylová skupina,
 trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,
 C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4}
 halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-
 oxyskupina,
 C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
 C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkynylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $NR^{14}C(O)OR^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkynylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, (C_{1-4} halogénalkyl)oxykupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,

C_{2-4} alkynylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12a} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4

heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12a} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,

alternatívne R^{12} a R^{13} , pokiaľ sa pripájajú k atómu dusíka, sa môžu spájať za vytvorenia 9 alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému, ktorý obsahuje od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém sa volí z prípadov indolyl, indolynyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolynyl, benztriazolyl, chinolyl, tetrahydrochinolyl, izochinolyl, tetrahydroizochinolyl a je nesubstituovaný alebo substituovaný 1 skupinou R^{16} ,

R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{15} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm fluóru, atóm chlóru, kyanoskupnia, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,

R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, metylová skupina, etylová skupina a propylová skupina,

- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, fenylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkyloxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, C_{1-4} alkyl- $C(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)NH-$, C_{1-4} alkyl- $OC(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)O-$, C_{3-6} cykloalkyloxyskupina, C_{3-6} cykloalkylmetyloxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$ a C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$,
- R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-3} alkoxyskupina, C_{1-3} halogénalkylová skupina a C_{1-3} alkylová skupina,
- R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-3} alkoxyskupina, C_{1-3} halogénalkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina a C_{1-3} alkylová skupina,
- R^{43} je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina alebo pyridylová skupina, každá substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{44} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina a butoxyskupina,

R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

n je 1 a

m je 1.

[6] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-OCH_2-$ alebo $-SCH_2-$,

R^1 sa volí z prípadov
atóm vodíka,

C_{1-5} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,

C_{2-5} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 a

C_{2-3} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,

R^2 je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo fenylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka,

R^{6b} je atóm vodíka,

R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, metoxyskupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina a nitroskupina,

R^8 sa volí z prípadov R^{11} ,

metylová skupina substituovaná R^{11} ,

fenylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

pyridylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

OR^{12} , SR^{12} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ a
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$, $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ a $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$,

R^{11} sa volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 atómami fluóru,
 pyridylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 naftylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 2-($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{C}(\text{=O})$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{H}_3\text{CC}(\text{=O})$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{HC}(\text{=O})$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{H}_3\text{CCH}(\text{OH})$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}(\text{OH})$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(HOCH_2)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(HOCH_2CH_2)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(H_3COCH_2)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{H}_3\text{CCH}(\text{OMe})$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{H}_3\text{COC}(\text{=O})$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CH}$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(($\text{MeOC}=\text{O}$) $\text{CH}=\text{CH}$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(metyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(etyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(izopropyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(F_3C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(H_3CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

- 2-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(F₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(etoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(izopropoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(izobutoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH₂C(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-((H₃C)₂CHC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂C(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-((H₃C)₂CHCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(cyklopropyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(cyklobutyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

4-(cyklopentyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 R^{12} sa volí z prípadov
 metylová skupina substituovaná skupinou R^{11} ,
 fenylová skupina substituovaná 0 až 5 atómami fluóru,
 pyridylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 naftylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 2-($H_3CCH_2C(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($H_3CC(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($HC(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($H_3CCHC(OH)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($HOCH_2$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($HOCH_2CH_2$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(H_3COCH_2)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($H_3COCH_2CH_2$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($H_3CCH(OMe)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($H_3COC(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-($HOCH_2CH=CH$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(($MeOC=O$) $CH=CH$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(metyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(etyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(izopropyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(F_3C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(H_3CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

- 2-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 3-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 3-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 3-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 3-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 3-(H₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 3-(F₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 3-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(etoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(izopropoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(izobutoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CCH₂CH₂(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃C)₂CHC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CCH₂C(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃C)₂CHCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CCH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(H₃CCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(cyklopropyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(cyklobutyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
- 4-(cyklopentyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

- R^{13} je atóm vodíka, metylová skupina alebo etylová skupina,
alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu zvoleného z pyrolylového, pyrrolidinylového, imidazolylového, piperidinylového, piperazinylového, metylpiperazinylového a morfolinylového kruhu,
alternatívne R^{12} a R^{13} , pokiaľ sa pripájajú k atómu dusíka, sa môžu spájať za vytvorenia 9 alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému, ktorý obsahuje od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém sa volí z prípadov indolyl, indoliny, indazolyl, benzimidazolyl, benzimidazoliny a benztriazolyl a je nesubstituovaný alebo substituovaný 1 skupinou R^{16} ,
- R^{15} je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,
- R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm fluóru, atóm chlóru, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,
- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, $-SCH_3$, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina a nitroskupina,
- n je 1 a
- m je 1.

[7] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I-a

v ktorom

b je jednoduchá väzba, v ktorej sú atómy vodíka mostíka v polohe cis alebo trans,

X je väzba, skupina $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{OCH}_2-$ alebo $-\text{SCH}_2-$,

R¹ sa volí z prípadov

atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, 2-propylová skupina, 2-butylová skupina, 2-pentylová skupina, 2-hexylová skupina, 2-metylpropylová skupina, 2-metylbutylová skupina, 2-metypentylová skupina, 2-etylbutylová skupina, 3-metypentylová skupina, 3-metylbutylová skupina, 4-metypentylová skupina, 2-fluóretylová skupina, 2,2-difluóretylová skupina, 2,2,2-trifluóretylová skupina,

2-propenylová skupina, 2-metyl-2-propenylová skupina, trans-2-butenylová skupina, 3-metyl-2-butenylová skupina, 3-butenylová skupina, trans-2-pentenylová skupina, cis-2-pentenylová skupina, 4-pentenylová skupina, 4-metyl-3-pentenylová skupina, 3,3-dichlór-2-propenylová skupina, trans-3-fenyl-2-propenylová skupina,

cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklopropylmetylová skupina, cyklobutylmetylová skupina, cyklopentylmetylová skupina, cyklohexylmetylová skupina,

benzylová skupina, 2-metylbenzylová skupina, 3-metylbenzylová skupina, 4-metylbenzylová skupina, 2,5-dimetylbenzylová skupina, 2,4-dimetylbenzylová skupina, 3,5-dimetylbenzylová skupina, 2,4,6-trimetylbenzylová skupina, 3-metoxybenzylová skupina, 3,5-dimetoxibenzylová skupina, pentafluórbenzylová skupina, 2-fenyletylová skupina, 1-fenyl-2-propylová skupina, 4-fenylbutylová skupina, 4-fenylbenzylová skupina, 2-fenylbenzylová skupina,

skupina (2,3-dimetoxifenyl)C(=O)-, (2,5-dimetoxifenyl)C(=O)-, (3,4-dimetoxifenyl)C(=O)-, (3,5-dimetoxifenyl)C(=O)-, cyklopropyl-C(=O)-, izopropyl-C(=O)-, etyl-CO₂-, propyl-CO₂-, propyl-CO₂-, terc-butyl-CO₂-, 2,6-dimetoxibenzylová skupina, 2,4-dimetoxibenzylová skupina, 2,4,6-trimetoxibenzylová skupina,

2,3-dimetoxybenzylová skupina, 2,4,5-trimetoxybenzylová skupina, 2,3,4-trimetoxybenzylová skupina, 3,4-dimetoxybenzylová skupina, 3,4,5-trimetoxybenzylová skupina, (4-fluórfenyl)-etylová skupina,

$-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ a $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ a

R^{6a} je atóm vodíka,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne sa R^{6a} a R^{6b} spájajú za vytvorenia $=\text{O}$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, fenylová skupina,

2-Cl-fenyl, 2-F-fenyl, 2-Br-fenyl, 2-CN-fenyl, 2-Me-fenyl, 2-CF₃-fenyl, 2-MeO-fenyl, 2-CF₃O-fenyl, 2-NO₂-fenyl, 2-MeS-fenyl, 2-CHO-fenyl, 2-HOCH₂-fenyl,

3-Cl-fenyl, 3-F-fenyl, 3-Br-fenyl, 3-CN-fenyl, 3-Me-fenyl, 3-Et-fenyl, 3-n-Pr-fenyl, 3-izoPr-fenyl, 3-n-Bu-fenyl, 3-CF₃-fenyl, 3-MeO-fenyl, 3-MeS-fenyl, 3-izopropoxyfenyl, 3-CF₃O-fenyl, 3-NO₂-fenyl, 3-izopropoxyfenyl, 3-CF₃O-fenyl, 3-NO₂-fenyl, 3-CHO-fenyl, 3-HOCH₂-fenyl, 3-MeOCH₂-fenyl, 3-Me₂NCH₂-fenyl,

4-Cl-fenyl, 4-F-fenyl, 4-Br-fenyl, 4-CN-fenyl, 4-Me-fenyl, 4-Et-fenyl, 4-n-Pr-fenyl, 4-izo-Pr-fenyl, 4-n-Bu-fenyl, 4-CF₃-fenyl, 4-MeO-fenyl, 4-izopropoxyfenyl, 4-CF₃O-fenyl, 4-MeS-fenyl,

4-acetylfenylfenyl, 3-acetamidofenyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 2-tiofenyl, 2-naftyl, 1-pyrolidinyl,

2,3-diCl-fenyl, 2,3-diF-fenyl, 2,3-diMe-fenyl, 2,3di-CF₃-fenyl, 2,3-diMeO-fenyl, 2,3-diCF₃O-fenyl,

2,4-diCl-fenyl, 2,4-diF-fenyl, 2,4-diMe-fenyl, 2,4-diCF₃-fenyl, 2,4-diMeO-fenyl, 2,4-diCF₃O-fenyl,

2,5-diCl-fenyl, 2,5-diF-fenyl, 2,5-diMe-fenyl, 2,5-diCF₃-fenyl, 2,5-diMeO-fenyl, 2,5-diCF₃O-fenyl,

2,6-diCl-fenyl, 2,6-diF-fenyl, 2,6-diMe-fenyl, 2,6-diCF₃-fenyl, 2,6-diMeO-fenyl, 2,6-diCF₃O-fenyl,

3,4-diCl-fenyl, 3,4-diF-fenyl, 3,4-diMe-fenyl, 3,4-diCF₃-fenyl, 3,4-diMeO-fenyl, 3,4-diCF₃O-fenyl,

2,4,6-triCl-fenyl, 2,4,6-triF-fenyl, 2,4,6-triMe-fenyl, 2,4,6-triCF₃-fenyl, 2,4,6-triMeO-fenyl, 2,4,6-triCF₃O-fenyl, 2,4,5-triMe-fenyl, 2,3,4-triF-fenyl, 2-Me-4-MeO-5-F-fenyl, 2,6-diCl-4-MeO-fenyl, 2,4-diMeO-6-F-fenyl, 2,6-diF-4-Cl-fenyl, 2,3,4,6-tetraF-fenyl, 2,3,4,5,6-pentaF-fenyl,

2-Cl-4-F-fenyl, 2-Cl-6-F-fenyl, 2-Cl-3-Me-fenyl, 2-Cl-4-MeO-fenyl, 2-Cl-4-EtO-fenyl, 2-Cl-4-iPrO-fenyl, 2-Cl-4-CF₃-fenyl, 2-Cl-4-CF₃O-fenyl, 2-Cl-4-(CHF₂)O-fenyl, 2-F-3-Cl-fenyl, 2-F-4-MeO-fenyl, 2-F-5-Me-fenyl,

2-Me-3-Cl-fenyl, 2-Me-3-CN-fenyl, 2-Me-4-Cl-fenyl, 2-Me-4-F-fenyl, 2-Me-4-CN-fenyl, 2-Me-4-MeO-fenyl, 2-Me-4-EtO-fenyl, 2-Me-4-MeS-fenyl, 2-Me-4-H₂NCO-fenyl, 2-Me-4-MeOC(=O)-fenyl, 2-Me-4-CH₃C(=O)-fenyl, 2-Me-5-F-fenyl, 2-Et-4-MeO-fenyl, 2-MeO-5-F-fenyl, 2-MeO-4-izopropyl-fenyl, 2-CF₃-4-Cl-fenyl, 2-CF₃-4-F-fenyl, 2-CF₃-4-MeO-fenyl, 2-CF₃-4-EtO-fenyl, 2-CF₃-4-iPro-fenyl, 2-CF₃-4-CN-fenyl, 2-CF₃-6-F-fenyl, 2-CHO-4-MeO-fenyl, 2-MeOC(=O)-3-MeO-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-F-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl, 2-CH₃CH(OMe)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-F-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-Cl-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-Me-fenyl, 2-H₂C(OH)-4-MeO-fenyl, 2-H₂C(OMe)-4-MeO-fenyl, 2-H₃CCH₂CH(OH)-4-MeO-fenyl, 2-H₃CCH₂C(=O)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃CO₂CH₂CH₂-4-MeO-fenyl, (Z)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl, (E)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl, (Z)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl, (E)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl, 2-CH₃OCH₂CH₂-4-MeO-fenyl,

3-CN-4-F-fenyl, 3-H₂NCO-4-F-fenyl, (2-Cl-fenyl)-CH=CH-, (3-Cl-fenyl)-CH=CH-, (2,6-diF-fenyl)-CH=CH-, fenyl-CH=CH-, (2-Me-4-MeO-fenyl)-CH=CH-,

cyklohexyl, cyklopentyl, cyklohexylmetyl, benzyl, 2-F-benzyl, 3-F-benzyl, 4-F-benzyl, 3-MeO-benzyl, 3-OH-benzyl, 2-MeO-benzyl, 2-OH-benzyl, tetrahydrochinol-1-yl, tetrahydroindolín-1-yl, tetrahydroizoindolín-1-yl,

fenyl-S-, fenyl-NH-, pyrid-3-yl-NH-, (4-Me-pyrid-3-yl)-NH-, (4-Cl-pyrid-3-yl)-NH-, (1-naftyl)-NH-, (2-naftyl)-NH-, (2-Me-naft-1-yl)-NH-, 4-Me-naft-1-yl-NH-, (3-

chinolyl)-NH-,

(2-[1,1'-biphenyl])-NH-, (3-[1,1'-biphenyl])-NH-,

(4-[1,1'-biphenyl])-NH-, (2-F-phenyl)-NH-,

(2-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF₃-phenyl)-NH-,

(2-CH₃-phenyl)-NH-, (2-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CN-phenyl)-NH-, (2-OCF₃-phenyl)-NH-,

(2-SMe-phenyl)-NH-, (3-F-phenyl)-NH-,

(3-Cl-phenyl)-NH-, (3-CF₃-phenyl)-NH-,

(3-CH₃-phenyl)-NH-, (3-OMe-phenyl)-NH-,

(3-CN-phenyl)-NH-, (3-OCF₃-phenyl)-NH-,

(3-SMe-phenyl)-NH-, (4-F-phenyl)-NH-,

(4-Cl-phenyl)-NH-, (4-CF₃-phenyl)-NH-,

(4-Cl-phenyl)-NH-, (4-CF₃-phenyl)-NH-,

(4-CH₃-phenyl)-NH-, (4-OMe-phenyl)-NH-,

(4-CN-phenyl)-NH-, (4-OCF₃-phenyl)-NH-,

(4-SMe-phenyl)-NH-, (2,3-diCl-phenyl)-NH-,

(2,4-diCl-phenyl)-NH-, (2,5-diCl-phenyl)-NH-,

(2,6-diCl-phenyl)-NH-, (3,4-diCl-phenyl)-NH-,

(3,5-diCl-phenyl)-NH-, (2,3-diF-phenyl)-NH-,

(2,4-diF-phenyl)-NH-, (2,5-diF-phenyl)-NH-,

(2,6-diF-phenyl)-NH-, (3,4-diF-phenyl)-NH-,

(3,5-diF-phenyl)-NH-, (2,3-diCH₃-phenyl)-NH-,

(2,4-diCH₃-phenyl)-NH-, (2,5-diCH₃-phenyl)-NH-,

(2,6-diCH₃-phenyl)-NH-, (3,4-diCH₃-phenyl)-NH-,

(3,5-diCH₃-phenyl)-NH-, (2,3-diCF₃-phenyl)-NH-,

(2,4-diCF₃-phenyl)-NH-, (2,5-diCF₃-phenyl)-NH-,

(2,6-diCF₃-fenyl)-NH-, (3,4-diCF₃-fenyl)-NH-,
(3,5-diCF₃-fenyl)-NH-, (2,3-diOMe-fenyl)-NH-,
(2,4-diOMe-fenyl)-NH-, (2,5-diOMe-fenyl)-NH-,
(2,6-diOMe-fenyl)-NH-, (3,4-diOMe-fenyl)-NH-,
(3,5-diOMe-fenyl)-NH-, (2-F-3-Cl-fenyl)-NH-,
(2-F-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-F-5-Cl-fenyl)-NH-,
(2-F-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-F-3-CH₃-fenyl)-NH-,
(2-F-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-F-5-CH₃-fenyl)-NH-,
(2-F-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-F-3-CF₃-fenyl)-NH-,
(2-F-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-F-5-CF₃-fenyl)-NH-,
(2-F-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-F-3-OMe-fenyl)-NH-,
(2-F-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-F-5-OMe-fenyl)-NH-,
(2-F-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-F-fenyl)-NH-,
(2-Cl-4-F-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-F-fenyl)-NH-,
(2-Cl-6-F-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-CH₃-fenyl)-NH-,
(2-Cl-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-CH₃-fenyl)-NH-,
(2-Cl-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-CF₃-fenyl)-NH-,
(2-Cl-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-CF₃-fenyl)-NH-,
(2-Cl-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-OMe-fenyl)-NH-,
(2-Cl-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-OMe-fenyl)-NH-,
(2-Cl-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-F-fenyl)-NH-,
(2-CH₃-4-F-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-F-fenyl)-NH-,
(2-CH₃-6-F-fenyl)-NH-, (2-CH₃-Cl-fenyl)-NH-,
(2-CH₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-Cl-fenyl)-NH-,
(2-CH₃-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-CF₃-fenyl)-NH-,
(2-CH₃-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-CF₃-fenyl)-NH-,

(2-CH₃-6-CF₃-phenyl)-NH-, (2-CH₃-3-OMe-phenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH₃-5-OMe-phenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-F-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-F-phenyl)-NH-, (2-CF₃-5-F-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-F-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF₃-5-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-CH₃-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-CH₃-phenyl)-NH-, (2-CF₃-5-CF₃-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-CH₃-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-OMe-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF₃-5-OMe-phenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-OMe-phenyl)-NH-, (2-OMe-3-F-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-5-F-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-3-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-5-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CN-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CHO-phenyl)-NH-, (2-OMe-3-CH₃-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CH₃-phenyl)-NH-, (2-OMe-5-CH₃-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CH₃-phenyl)-NH-, (2-OMe-3-CF₃-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-phenyl)-NH-, (2-OMe-5-CF₃-phenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-phenyl)-NH-, (2-acetyl-4-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-Me-phenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-MeO-phenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-phenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-phenyl)-NH-,
 (3-CF₃-4-Cl-phenyl)-NH-, (3-F-4-CHO-phenyl)-NH-,

(3-CH₃-4-CN-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)-NH-,
 (3-F-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-CO₂Me-fenyl)-NH-,
 (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)-NH-,
 (3-CHO-4-OMe-fenyl)-NH-, (4-F-3-CF₃-fenyl)-NH-,

(2,3,5-triCl-fenyl)-NH-, (2,4,5,-triF-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCl-3-Me-fenyl)-NH-,
 (3,5-diMe-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (2-F-3-Cl-6-CF₃-fenyl)-NH-,

benzyl-NH-, (3-chinoly)CH₂NH-, (2-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CN-fenyl)CH₂-NH-, (2-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-SMe-fenyl)CH₂NH-, (3-F-fenyl)-CH₂NH-,
 (3-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CN-fenyl)CH₂NH-, (3-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-SMe-fenyl)CH₂NH-, (4-F-fenyl)CH₂NH-,
 (4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (4-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (4-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (4-CN-fenyl)CH₂NH-, (4-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (4-SMe-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCl-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCl-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCl-fenyl)CH₂NH-,

(2,6-diCl-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCl-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCl-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diF-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diF-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diF-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,

(2-Cl-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₂-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-4-CN-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CHO-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,

(2-OMe-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,

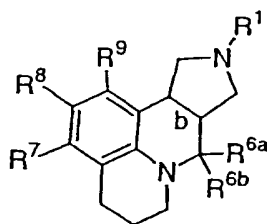
(3-CF₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-F-4-CHO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-4-CN-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)CH₂NH-,
 (4-F-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-CO₂Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CHO-4-OMe-fenyl)CH₂NH-,

(2,3,5-triCl-fenyl)CH₂NH-, (2,4,5-triF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCl-3-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diMe-4-MeO-fenyl)CH₂NH- a
 (2-F-3-Cl-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-,

s podmienkou, že dva zo substituentov R⁷, R⁸ a R⁹ sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina a trifluórmetoxyskupina.

[8] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu

všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom

b je jednoduchá väzba, kde vodíky mostíka sú v polohe cis alebo trans,

R¹ sa volí z prípadov

atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, 2-propylová skupina, 2-butylová skupina, 2-pentylová skupina, 2-hexylová skupina, 2-metylpropylová skupina, 2-metylbutylová skupina, 2-metypentylová skupina, 2-etylbutylová skupina, 3-metypentylová skupina, 3-metylbutylová skupina, 4-metypentylová skupina, 2-fluóretylová skupina, 2,2-difluóretylová skupina, 2,2,2-trifluóretylová skupina, 2-propenylová skupina, 2-metyl-2-propenylová skupina, trans-2-butenylová skupina, 3-metyl-2-butenylová skupina, 3-butenylová skupina, trans-2-pentenylová skupina, cis-2-pentenylová skupina, 4-pentenylová skupina, 4-metyl-3-pentenylová skupina, 3,3-dichlór-2-propenylová skupina, trans-3-fenyl-2-propenylová skupina, cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklopropylmetylová skupina, cyklobutylmetylová skupina, cyklopentylmetylová skupina, cyklohexylmetylová skupina, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C=CH, -C=C-CH₃ a -CH₂-C=CH-,

R^{6a} je atóm vodíka,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú =O,

R⁷ a R⁹ sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, metylová

- skupina, trifluórmetylová skupina a metoxyskupina,
- R⁸ sa vždy nezávisle volí z prípadov
- atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, fenylová skupina,
- 2-Cl-fenyl, 2-F-fenyl, 2-Br-fenyl, 2-CN-fenyl, 2-Me-fenyl, 2-CF₃-fenyl, 2-MeO-fenyl, 2-CF₃O-fenyl, 2-NO₂-fenyl, 2-MeS-fenyl, 2-CHO-fenyl, 2-HOCH₂-fenyl,
- 3-Cl-fenyl, 3-F-fenyl, 3-Br-fenyl, 3-CN-fenyl, 3-Me-fenyl, 3-Et-fenyl, 3-n-Pr-fenyl, 3-izoPr-fenyl, 3-n-Bu-fenyl, 3-CF₃-fenyl, 3-MeO-fenyl, 3-MeS-fenyl, 3-izopropoxyfenyl, 3-CF₃O-fenyl, 3-NO₂-fenyl, C-CHO-fenyl, 3-HOCH₂-fenyl, 3-MeOCH₂-fenyl, 3-Me₂NCH₂-fenyl,
- 4-Cl-fenyl, 4-F-fenyl, 4-Br-fenyl, 4-CN-fenyl, 4-Me-fenyl, 4-Et-fenyl, 4-n-Pr-fenyl, 4-izo-Pr-fenyl, 4-n-Bu-fenyl, 4-CF₃-fenyl, 4-MeO-fenyl, 4-izopropoxyfenyl, 4-CF₃O-fenyl, 4-MeS-fenyl,
- 4-acetylfenyl, 3-acetamidofenyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 2-tiofenyl, 2-naftyl, 1-pyrolidinyl,
- 2,3-diCl-fenyl, 2,3-diF-fenyl, 2,3-diMe-fenyl, 2,3-diCF₃-fenyl, 2,3-diMeO-fenyl, 2,3-diCF₃O-fenyl,
- 2,4-diCl-fenyl, 2,4-diF-fenyl, 2,4-diMe-fenyl, 2,4-diCF₃-fenyl, 2,4-diMeO-fenyl, 2,4-diCF₃O-fenyl,
- 2,5-diCl-fenyl, 2,5-diF-fenyl, 2,5-diMe-fenyl, 2,5-diCF₃-fenyl, 2,5-diMeO-fenyl, 2,5-diCF₃O-fenyl,
- 2,6-diCl-fenyl, 2,6-diF-fenyl, 2,6-diMe-fenyl, 2,6-diCF₃-fenyl, 2,6-diMeO-fenyl, 2,6-diCF₃O-fenyl,
- 3,4-diCl-fenyl, 3,4-diF-fenyl, 3,4-diMe-fenyl, 3,4-diCF₃-fenyl, 3,4-diMeO-fenyl, 3,4-diCF₃O-fenyl,
- 2,4,6-triCl-fenyl, 2,4,6-triF-fenyl,
- 2,4,6-triMe-fenyl, 2,4,6-triCF₃-fenyl,

2,4,6-triMeO-fenyl, 2,4,6-triCF₃O-fenyl,
 2,4,5-triMe-fenyl, 2,3,4-triF-fenyl,
 2-Me-4-MeO-5-F-fenyl, 2,6-diCl-4-MeO-fenyl,
 2,4-diMeO-6-F-fenyl, 2,6-diF-4-Cl-fenyl,
 2,3,4,6-tetraF-fenyl, 2,3,4,5,6-pentaF-fenyl,
 2-Cl-4-F-fenyl, 2-Cl-6-F-fenyl, 2-Cl-3-Me-fenyl,
 2-Cl-4-MeO-fenyl, 2-Cl-4-EtO-fenyl,
 2-Cl-4-iPro-fenyl, 2-Cl-4-CF₃-fenyl,
 2-Cl-4-CF₃O-fenyl, 2-Cl-4-(CHF₂)O-fenyl,
 2-F-3-Cl-fenyl, 2-F-4-MeO-fenyl, 2-F-5-Me-fenyl,

2-Me-3-Cl-fenyl, 2-Me-3-CN-fenyl, 2-Me-4-Cl-fenyl,
 2-Me-4-F-fenyl, 2-Me-4-CN-fenyl, 2-Me-4-MeO-fenyl,
 2-Me-4-EtO-fenyl, 2-Me-4-MeS-fenyl,
 2-Me-4-H₂NCO-fenyl, 2-Me-4-MeOC(=O)-fenyl,
 2-Me-4-CH₃C(=O)-fenyl, 2-Me-5-F-fenyl,
 2-Et-4-MeO-fenyl, 2-MeO-5-F-fenyl,
 2-MeO-4-izopropyl-fenyl, 2-CF₃-4-Cl-fenyl,
 2-CF₃-4-F-fenyl, 2-CF₃-4-MeO-fenyl,
 2-CF₃-4-EtO-fenyl, 2-CF₃-iPro-fenyl,
 2-CF₃-4-CN-fenyl, 2-CF₃-6-F-fenyl, 2-CHO-4-MeO-fenyl,
 2-MeOC(=O)-3-MeO-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl,
 2-CH₃CH(OH)-4-F-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl,
 2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl, 2-CH₃CH(OMe)-4-MeO-fenyl,
 2-CH₃C(=O)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-F-fenyl,
 2-CH₃C(=O)-4-Cl-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-Me-fenyl,

2-H₂C(OH)-4-MeO-fenyl, 2-H₂C(OMe)-4-MeO-fenyl,

2-H₃CCH₂CH(OH)-4-MeO-fenyl,

2-H₃CCH₂C(=O)-4-MeO-fenyl,

2-CH₃CO₂CH₂CH₂-4-MeO-fenyl,

(Z)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

(E)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

(Z)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

(E)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

2-CH₃OCH₂CH₂-4-MeO-fenyl,

3-CN-4-F-fenyl, 3-H₂NCO-4-F-fenyl,

(2-Cl-fenyl)-CH=CH-, (3-Cl-fenyl)-CH=CH-,

(2,6-diF-fenyl)-CH=CH-, fenyl-CH=CH-,

(2-Me-4-MeO-fenyl)-CH=CH-,

cyklohexyl, cyklopentyl, cyklohexylmetyl, benzyl, 2-F-benzyl, 3-F-benzyl, 4-F-benzyl, 3-MeO-benzyl, 3-OH-benzyl, 2-MeO-benzyl, 2-OH-benzyl, tetrahydrochinolín-1-yl, tetrahydroindolín-1-yl, tetrahydroizoindolín-1-yl,

fenyl-S-, fenyl-NH-, pyrid-3-yl-NH-, (4-Me-pyrid-3-yl)-NH-, 4-Cl-pyrid-3-yl)-NH-, (1-naftyl)-NH-, (2-naftyl)-NH-, (2-Me-naft-1-yl)-NH-, (4-Me-naft-1-yl)-NH-, (3-chinolyl)-NH-,

(2-[1,1'-bifenyl])-NH-, (3-[1,1'-bifenyl])-NH-,

(4-[1,1'-bifenyl])-NH-, (2-F-fenyl)-NH-,

(2-Cl-fenyl)-NH-, (2-CF₃-fenyl)-NH-,

(2-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-fenyl)-NH-,

(2-CN-fenyl)-NH-, (2-OCF₃-fenyl)-NH-,

(2-SMe-fenyl)-NH-, (3-F-fenyl)-NH-, (3-Cl-fenyl)-NH-,

(3-CF₃-fenyl)-NH-, (3-CH₃-fenyl)-NH-,

(3-OMe-phenyl)-NH-, (3-CN-phenyl)-NH-,
 (3-OCF₃-phenyl)-NH-, (3-SMe-phenyl)-NH-,
 (4-F-phenyl)-NH-, (4-Cl-phenyl)-NH-, (4-CF₃-phenyl)-NH-,
 (4-Cl-phenyl)-NH-, (4-CF₃-phenyl)-NH-,
 (4-CH₃-phenyl)-NH-, (4-OMe-phenyl)-NH-,
 (4-CN-phenyl)-NH-, (4-OCF₃-phenyl)-NH-,
 (4-SMe-phenyl)-NH-, (2,3-diCl-phenyl)-NH-,
 (2,4-diCl-phenyl)-NH-, (2,5-diCl-phenyl)-NH-,
 (2,6-diCl-phenyl)-NH-, (3,4-diCl-phenyl)-NH-,
 (3,5-diCl-phenyl)-NH-, (2,3-diF-phenyl)-NH-,
 (2,4-diF-phenyl)-NH-, (2,5-diF-phenyl)-NH-,
 (2,6-diF-phenyl)-NH-, (3,4-diF-phenyl)-NH-,
 (3,5-diF-phenyl)-NH-, (2,3-diCH₃-phenyl)-NH-,
 (2,4-diCH₃-phenyl)-NH-, (2,5-diCH₃-phenyl)-NH-,
 (2,6-diCH₃-phenyl)-NH-, (3,4-diCH₃-phenyl)-NH-,
 (3,5-diCH₃-phenyl)-NH-, (2,3-diCF₃-phenyl)-NH-,
 (2,4-diCF₃-phenyl)-NH-, (2,5-diCF₃-phenyl)-NH-,
 (2,6-diCF₃-phenyl)-NH-, (3,4-diCF₃-phenyl)-NH-,
 (3,5-diCF₃-phenyl)-NH-, (2,3-diOMe-phenyl)-NH-,
 (2,4-diOMe-phenyl)-NH-, (2,5-diOMe-phenyl)-NH-,
 (2,6-diOMe-phenyl)-NH-, (3,4-diOMe-phenyl)-NH-,
 (3,5-diOMe-phenyl)-NH-, (2-F-3-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-F-4-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-5-Cl-phenyl)-NH-,
 (2-F-6-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-3-CH₃-phenyl)-NH-,
 (2-F-4-CH₃-phenyl)-NH-, (2-F-5-CH₃-phenyl)-NH-,
 (2-F-6-CH₃-phenyl)-NH-, (2-F-3-CF₃-phenyl)-NH-,

(2-F-4-CF₃-phenyl)-NH-, (2-F-5-CF₃-phenyl)-NH-,
(2-F-6-CF₃-phenyl)-NH-, (2-F-3-OMe-phenyl)-NH-,
(2-F-4-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-5-OMe-phenyl)-NH-,
(2-F-6-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-3-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-4-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-5-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-6-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-3-CH₃-phenyl)-NH-,
(2-Cl-4-CH₃-phenyl)-NH-, (2-Cl-5-CH₃-phenyl)-NH-,
(2-Cl-6-CH₃-phenyl)-NH-, (2-Cl-3-CF₃-phenyl)-NH-,
(2-Cl-4-CF₃-phenyl)-NH-, (2-Cl-5-CF₃-phenyl)-NH-,
(2-Cl-6-CF₃-phenyl)-NH-, (2-Cl-3-OMe-phenyl)-NH-,
(2-Cl-4-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-5-OMe-phenyl)-NH-,
(2-Cl-6-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH₃-3-F-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-4-F-phenyl)-NH-, (2-CH₃-5-F-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-6-F-phenyl)-NH-, (2-CH₃-3-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-4-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH₃-5-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-6-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH₃-3-CF₃-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-4-CF₃-phenyl)-NH-, (2-CH₃-5-CF₃-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-6-CF₃-phenyl)-NH-, (2-CH₃-3-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-4-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH₃-5-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CH₃-6-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-F-phenyl)-NH-,
(2-CF₃-4-F-phenyl)-NH-, (2-CF₃-5-F-phenyl)-NH-,
(2-CF₃-6-F-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF₃-4-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF₃-5-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF₃-6-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-CH₃-phenyl)-NH-,
(2-CF₃-4-CH₃-phenyl)-NH-, (2-CF₃-5-CF₃-phenyl)-NH-,
(2-CF₃-6-CH₃-phenyl)-NH-, (2-CF₃-3-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CF₃-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-F-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-F-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-OMe-4-CN-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CHO-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-acetyl-4-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-Me-fenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (3-CF₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (3-F-4-CHO-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-CN-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)-NH-,
 (3-F-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-CO₂Me-fenyl)-NH-,
 (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)-NH-,
 (3-CHO-4-OMe-fenyl)-NH-, (3-F-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2,3,5-triCl-fenyl)-NH-, (2,4,5-triF-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCl-3-Me-fenyl)-NH-,
 (3,5-diMe-4-MeO-fenyl)-NH-,

(2-F-3-Cl-6-CF₃-fenyl)-NH-,
 benzyl-NH-, (3-chinoly)CH₂NH-, (2-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CN-fenyl)CH₂NH-, (2-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-SMe-fenyl)CH₂NH-, (3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (3-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CN-fenyl)CH₂NH-, (3-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-SMe-fenyl)CH₂NH-, (4-F-fenyl)CH₂NH-,
 (4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (4-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (4-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (4-CN-fenyl)CH₂NH-, (4-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (4-SMe-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCl-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCl-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCl-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCl-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCl-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCl-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diF-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diF-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diF-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diOMe-fenyl)CH₂NH-,

(2,4-diOMe-phenyl)CH₂NH-, (2,5-diOMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diOMe-phenyl)CH₂NH-, (3,4-diOMe-phenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diOMe-phenyl)CH₂NH-, (2-F-3-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-F-5-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-F-3-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-F-5-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-F-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-F-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-F-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-F-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-OMe-phenyl)CH₂NH-,

(2-CH₃-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-4-CN-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CHO-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CF₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-F-4-CHO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-4-CN-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)-CH₂NH-,

(3-CH₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)CH₂NH-,
 (4-F-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-CH₂Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CHO-4-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2,3,5-triCl-fenyl)CH₂NH-, (2,4,5-triF-fenyl)CH₂NH-,

 (2,6-diCl-3-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diMe-4-MeO-fenyl)CH₂NH- a
 (2-F-3-Cl-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-.

[9] V ďalšej skupine každého z vyššie opísaných uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej X je väzba,

[10] V ďalšej skupine každého z vyššie opísaných uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej X je -O- alebo -S-.

[11] V ďalšej skupine každého z vyššie opísaných uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej X je -OCH₂- alebo -SCH₂-.

[12] V ďalšej skupine každého z vyššie opísaných uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej X je -CH₂-.

[13] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je väzba, skupina -CH₂-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR¹⁰-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-,
 -SCH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- alebo -CH₂NR¹⁰-,

R¹ sa volí z prípadov

C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná skupinou Z,

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná skupinou Z,

C₂₋₆ alkinylová skupina substituovaná skupinou Z,

C₃₋₆ cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden

heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z,

C_{1-6} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

arylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 a

5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný 0 až 2 skupinami R^2 ,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

$-CH(OH)R^2$,

$-C(etyléndioxy)R^2$,

$-OR^2$,

$-SR^2$,

$-NR^2R^3$,

$-C(O)R^2$,

$-C(O)NR^2R^3$,

$-NR^3C(O)R^2$,

$-C(O)OR^2$,

$-OC(O)R^2$,

$-CH(=NR^4)NR^2R^3$,

$-NHC(=NR^4)NR^2R^3$,

$-S(O)R^2$,

$-S(O)_2R^2$,

$-S(O)_2NR^2R^3$ a $-NR^3S(O)_2R^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxy skupina, alternatívne sa R^2 a R^3 navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^4)-,

R^4 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú =O alebo =S,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina -NR⁴⁶R⁴⁷,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxy skupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxy skupina,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4

heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{10} sa volí z prípadov atóm vodíka,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxykupina,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxykupina, C_{3-10} cykloalkylová skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R³³ a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R³¹,

R¹³ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C₁₋₄ alkylová skupina, C₂₋₆ alkenylová skupina a C₂₋₄ alkinylová skupina,

alternatívne sa R¹² a R¹³ spájajú za vytvorenia 5 členného alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R¹⁴)-,

R¹⁴ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C₁₋₄ alkylová skupina,

R³¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, metylová skupina, etylová skupina a propylová skupina,

R³³ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, C₁₋₃ alkylová skupina, C₂₋₃ alkenylová skupina, C₂₋₃ alkinylová skupina, C₃₋₅ cykloalkylová skupina, C₁₋₃ halogénalkylová skupina, C₁₋₃ halogénalkyloxyskupina, C₁₋₃ alkyloxyskupina, C₁₋₃ alkyltioskupina, C₁₋₃ alkyl-C(=O)- a C₁₋₃ alkyl-C(=O)NH-,

R⁴¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, kyanoskupina, =O, C₂₋₈ alkenylová skupina, C₂₋₈ alkinylová skupina, C₁₋₄ alkoxyskupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R⁴³, arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴² a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R⁴² sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, SR⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, OR⁴⁸, nitroskupina, kyanoskupina, skupina CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₆ alkenylová skupina, C₂₋₆ alkinylová skupina, C₁₋₄ alkoxy skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina,

C₁₋₄ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R⁴³,

arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴⁴ a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R⁴³ je C₃₋₆ cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R⁴⁴ sa vždy volí nezávisle z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, NR⁴⁶R⁴⁷, karboxylová skupina, SO₂R⁴⁵, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxy skupina, kyanoskupina, nitroskupina, C₁₋₄ alkylová skupina a C₁₋₄ alkoxy skupina,

R⁴⁵ je C₁₋₄ alkylová skupina,

R⁴⁶ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C₁₋₄ alkylová skupina,

R⁴⁷ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C₁₋₄ alkylová skupina, -C(=O)NH(C₁₋₄ alkylová) skupina, -SO₂(C₁₋₄ alkylová) skupina, -SO₂(fenylová) skupina, -C(=O)O(C₁₋₄ alkylová) skupina, -C(=O)(C₁₋₄ alkylová) skupina a -C(=O)H,

R⁴⁸ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C₁₋₄ alkylová skupina, -C(=O)NH(C₁₋₄ alkylová) skupina, -C(=O)O(C₁₋₄ alkylová) skupina, -C(=O)(C₁₋₄ alkylová) skupina a -C(=O)H,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet n + m je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R⁷, R⁸ a R⁹ sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C₁₋₄ alkylová skupina, C₁₋₄ alkoxy skupina, C₁₋₄ alkyltio skupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

[14] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je skupina -CH₂-, -O-, -S-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -SCH₂-, -CH₂O- alebo -CH₂S-,

- R^1 sa volí z prípadov
- C_{2-5} alkylová skupina substituovaná skupinou Z,
 - C_{2-5} alkenylová skupina substituovaná skupinou Z,
 - C_{2-5} alkinylová skupina substituovaná skupinou Z,
 - C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,
 - arylová skupina substituovaná skupinou Z,
 - 5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z,
 - C_{1-5} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,
 - C_{2-5} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,
 - C_{2-5} alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2
- Z sa volí z prípadov atóm vodíka,
- skupiny
- $-CH(OH)R^2$,
 - $-C(etyléndioxy)R^2$,
 - $-OR^2$,
 - $-SR^2$,
 - $-NR^2R^3$,
 - $-C(O)R^2$,
 - $-C(O)NR^2R^3$,
 - $-NR^3C(O)R^2$,
 - $-C(O)OR^2$,
 - $-OC(O)R^2$,
 - $-CH(=NR^4)NR^2R^3$,
 - $-NHC(=NR^4)NR^2R^3$,
 - $-S(O)R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ a $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxykupina,

alternatívne sa R^2 a R^3 navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného $-\text{O}-$ alebo $-\text{N}(\text{R}^4)-$,

R^4 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxykupina, (C_{1-4} halogénalkyl)oxyskupina,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, hydroxylová skupina, metoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxyskupina, $(C_{1-4}$ halogénalkyl)oxyskupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 členného alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,

R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, metylová skupina a etylová skupina,

R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metylová skupina a etylová skupina,

R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, $=O$, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , nitroskupina, kyanoskupina, skupina $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina,

C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4} alkoxyskupina,

R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-3} alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-SO_2(C_{1-4}$ alkylová) skupina, SO_2 (fenylová) skupina, $-C(=O)O(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-C(=O)(C_{1-4}$ alkylová) skupina a $-C(=O)H$,

R^{48} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-C(=O)O(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-C(=O)(C_{1-4}$ alkylová) skupina a $-C(=O)H$,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4.

[15] V ďalšom preferovanom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je skupina $-CH_2-$, $-O-$ alebo $-S-$,

R^1 sa volí z prípadov

C_{2-4} alkylová skupina substituovaná skupinou Z ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná skupinou Z ,

C_{2-4} alkynylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém obsahující aspoň jeden heteroatom zvolený z atomů dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z,

C_{2-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

Z sa volí z případů atom vodíka,

skupiny

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

$-\text{C}(\text{etyléndioxy})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2R^3$,

$-\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{S}(\text{O})R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2R^3$ a $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2R^2$,

R^2 sa vždy nezávisle volí z případů

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahující od 1 do 4 heteroatomů zvolených z atomů dusíka, kyslíka a síry, substituovaný

0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxykupina,

alternatívne sa R^2 a R^3 navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^4)-,

R^4 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú =O alebo =S,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, metoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, (C_{1-3} halogénalkyl)oxykupina a

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, metoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, (C_{1-3} halogénalkyl)oxykupina,

R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina a metylová skupina,

R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, =O, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , nitroskupina, kyanoskupina, skupina $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina,

C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{43} je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina alebo pyridylová skupina, každá substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina a butoxyskupina,

R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{46} vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, izobutylová skupina, $-C(=O)NH$ (metylová) skupina, $-C(=O)NH$ (etylová) skupina,

-SO₂(metylová) skupina, -SO₂(etylová) skupina, -SO₂(fenylová) skupina, -C(=O)O(metylová) skupina, -C(=O)O(etylová) skupina, -C(=O)(metylová) skupina, -C(=O)(etylová) skupina a -C(=O)H,

R⁴⁸ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, -C(=O)NH(metylová) skupina, -C(=O)NH(etylová) skupina, -C(=O)O(metylová) skupina, -C(=O)O(etylová) skupina, -C(=O)(metylová) skupina, -C(=O) etylová skupina a -C(=O)H

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

n+m je 2 alebo 3.

[16] V ďalšom preferovanom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej

X je skupina -CH₂-, -O- alebo -S-,

R¹ sa volí z prípadov

etylová skupina substituovaná skupinou Z,

propylová skupina substituovaná skupinou Z,

butylová skupina substituovaná skupinou Z,

propenylová skupina substituovaná skupinou Z,

butenylová skupina substituovaná skupinou Z,

etylová skupina substituovaná skupinou R²,

propylová skupina substituovaná skupinou R²,

butylová skupina substituovaná skupinou R²,

propenylová skupina substituovaná skupinou R²,

butenylová skupina substituovaná skupinou R²,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

-CH(OH)R²,

$-OR^2$,
 $-SR^2$,
 $-NR^2R^3$,
 $-C(O)R^2$,
 $-C(O)NR^2R^3$,
 $-NR^3C(O)R^2$,
 $-C(O)OR^2$,
 $-S(O)R^2$,
 $-S(O)_2R^2$,
 $S(O)_2NR^2R^3$ a $-NR^3S(O)_2R^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov
 fenylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} ,
 naftylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} ,
 cyklopropylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 cyklobutylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 cyklopentylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 cyklohexylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 pyridylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 indolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 indolinylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 benzimidazolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 benzotriazolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 benzotienylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 benzofuranylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 ftalimid-1-ylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 indén-2-ylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

2,3-dihydro-1H-indén-2-yllová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

indazolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

tetrahydrochinolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} a

tetrahydroizochinolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú $=O$ alebo $=S$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,

R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, hydroxylová skupina, trifluórmetylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, $=O$, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina a etoxyskupina,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, hydroxylová skupina, trifluórmetylová skupina, SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , nitroskupina, kyanoskupina, $=O$, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina a etoxyskupina,

R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

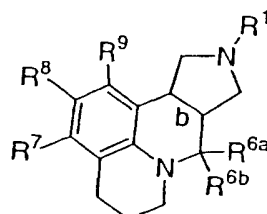
R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, izobutylová skupina, $-C(=O)NH(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)NH(\text{etylová})$ skupina, $-SO_2(\text{metylová})$ skupina, $-SO_2(\text{etylová})$ skupina, $-SO_2(\text{fenylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{etylová})$ skupina a $-C(O)H$,

R^{48} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, $-C(=O)NH(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)NH(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{etylová})$ skupina a $-C(O)H$,

n je 1 a

m je 1.

[17] V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca II,



(II)

v ktorom

b je jednoduchá väzba, kde vodíky mostíka sú v polohe cis alebo trans,

R^1 sa volí z prípadov

- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-brómfenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-metylfenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-metoxyfenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-(3,4-dichlórfenyl)fenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(3\text{-metyl-4-fluórfenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(2,3\text{-dimetoxifenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(\text{fenylová})$ skupina,
- $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-chlórfenylová})$ skupina,

- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-metylfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-terc-butylfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3,4\text{-difluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-metoxy-5-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-fluór-1-naftylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{benzylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(2,3\text{-dimetoxifyenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(3\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(3\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(=\text{O})(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(3\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-5-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NO}_2\text{-4-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-3-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-fenylová})$ skupina,

- (CH₂)₃O(2-NH₂-4-OH-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃O(2-NH₂-4-Br-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃O(2-NHC(=O)Me-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃O(2-NHC(=O)Me-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃NH(4-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₃N(metyl)(4-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₃CO₂(etylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)N(metyl)(metoxyskupina),
- (CH₂)₃C(=O)NH(4-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₂NHC(=O)(fenylová) skupina,
- (CH₂)₂NHC(=O)(2-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₂NMeC(=O)(2-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₂NHC(=O)(4-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₂NMeC(=O)(4-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₂NHC(=O)(2,4-difluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₂NMeC(=O)(2,4-difluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₃(3-indolylová) skupina,
- (CH₂)₃(1-metyl-3-indolylová) skupina,
- (CH₂)₃(1-indolylová) skupina,
- (CH₂)₃(1-indolinylová) skupina,
- (CH₂)₃(1-benzimidazolylová) skupina,
- (CH₂)₃(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(1H-1,2,3-benzotriazol-2-ylová) skupina,
- (CH₂)₂(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ylová) skupina,
- (CH₂)₂(1H-1,2,3-benzotriazol-2-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(3,4-dihydro-1(2H)-chinolylová) skupina,

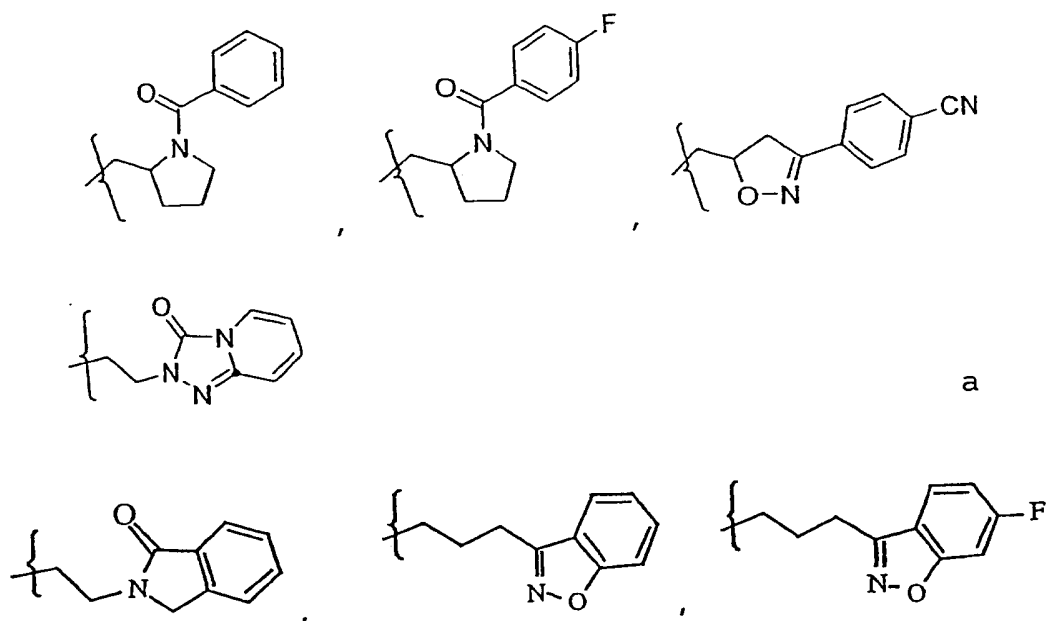
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-indolylová})$ skupina,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-ftalimidylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{metyl})(\text{metoxyskupina})$,
- $(\text{CH}_2)_4\text{-CO}_2(\text{etylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})(\text{fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_4(\text{cyklohexylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{fenyl})_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{fenyl})_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}(4\text{-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(4\text{-fluórfenyl})_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(4\text{-fluórfenyl})_2$,
- $(\text{CH}_2)_2(2,3\text{-dihydro-1H-indén-2-ylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-5-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-3-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(1\text{H-indazol-3-ylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(5\text{-F-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(7\text{-F-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(6\text{-Cl-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(6\text{-Br-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,

- (CH₂)₃C(=O)(2-NHMe-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(1-benzotién-3-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(6-F-1H-indol-1-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(5-F-1H-indol-1-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(6-F-2,3-dihydro-1H-indol-1-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(5-F-2,3-dihydro-1H-indol-1-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(6-F-1H-indol-3-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(5-F-1H-indol-3-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(5-F-1H-indol-3-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(9H-purín-9-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(7H-purín-7-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(6-F-1H-indazol-3-ylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHSO₂Me-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)Me-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)Me-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHCO₂Et-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHC(=O)NH₂Et-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHCHO-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-OH-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-MeS-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NHSO₂Me-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(Me)CO₂Me,
- (CH₂)₂C(Me)CH(OH)(4-F-fenyl)₂,
- (CH₂)₂C(Me)CH(OH)(4-Cl-fenyl)₂,
- (CH₂)₂C(Me)C(=O)(4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₂C(Me)C(=O)(2-MeO-4-F-fenylová) skupina,

$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-4-F-fenylová})$ skupina,

$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-Me-fenylová})$ skupina,

$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})$ fenylová skupina,



a

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, fenylová skupina, benzylová skupina,

$\text{HC}(=\text{O})-$, metyl- $\text{C}(=\text{O})-$, etyl- $\text{C}(=\text{O})-$, propyl- $\text{C}(=\text{O})-$, izopropyl- $\text{C}(=\text{O})-$, n-butyl- $\text{C}(=\text{O})-$, izobutyl- $\text{C}(=\text{O})-$, sek-butyl- $\text{C}(=\text{O})-$, terc-butyl- $\text{C}(=\text{O})-$, fenyl- $\text{C}(=\text{O})-$,

metyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, etyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, propyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, izopropyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, n-butyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, izobutyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, sek-butyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, terc-butyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, fenyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

metylaminoskupina, etylaminoskupina,

propylaminoskupina, izopropylaminoskupina,

n-butylaminoskupina, izobutylaminoskupina,

sek-butylaminoskupina, terc-butylaminoskupina,
fenylaminoskupina,

s podmienkou, že dva zo substituentov R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina a trifluórmetoxyskupina.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých b je jednoduchá väzba, kde atómy vodíka sú v polohe cis, alternatívne zlúčeniny, v ktorých b je jednoduchá väzba a atómy mostíka sú v polohe trans.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých X je väzba, -O-, -S-, -OCH₂-, -SCH₂- alebo -CH₂-.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých X je -O-.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých X je -OCH₂-.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých X je -S-.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých X je väzba.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých X je -CH₂-.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých obidva substituenty R^6 a R^{6a} sú atómy vodíka.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých sa R^7 a R^9 vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, C₁₋₄ alkylová skupina, C₂₋₄ alkenylová skupina, C₂₋₄ alkinylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ alkoxy skupina, a (C₁₋₄ halogénalkyl)oxyskupina, alternatívne sa R^7 a R^9 vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru,

atóm chlóru, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, vinylová skupina, alylová skupina, metoxyskupina a etoxyskupina alebo sa alternatívne R^7 a R^9 vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina a metoxyskupina alebo sú alternatívne R^7 a R^9 vždy atómy vodíka.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých R^8 je metylová skupina substituovaná skupinou R^{11} , fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} , skupina $-OR^{12}$, $-SR^{12}$ alebo $-NR^{12}R^{13}$.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých je R^8 metylová skupina substituovaná skupinou R^{11} .

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých je R^8 fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} .

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých R^8 je $-NR^{12}R^{13}$.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých R^8 je $-OR^{12}$.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých R^8 je $-SR^{12}$.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých sa R^1 volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-5} alkylová skupina, C_{2-5} alkenylová skupina, C_{2-5} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, $-(C_{1-3} \text{ alkyl})C_{3-6}$ cykloalkylová skupina, $-(C_{2-3} \text{ alkenyl})C_{3-6}$ cykloalkylová skupina a $-(C_{2-3} \text{ alkynyl})C_{3-6}$ cykloalkylová skupina.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých sa R^1 volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, 2-propylová skupina, 2-butylová skupina, 2-pentylová skupina, 2-hexylová skupina, 2-etylpropylová skupina, 2-metylbutylová skupina, 2-metylpentylová skupina, 2-etylbutylová skupina, 3-etylpentylová skupina, 3-metylbutylová skupina, cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklopropylmetylová skupina,

cyklobutylmetylová skupina, cyklopentylmetylová skupina a cyklohexylmetylová skupina, alternatívne je R^1 atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, 2-propylová skupina, 2-butylová skupina, cyklopropylmetylová skupina, cyklobutylmetylová skupina, cyklopentylmetylová skupina alebo cyklohexylmetylová skupina alebo alternatívne je R^1 atóm vodíka, metylová skupina alebo etylová skupina.

V ďalšej podskupine vyššie opísaných uskutočnení sú zlúčeniny, v ktorých m je 1 a n je 1 alebo 2, alternatívne zlúčeniny, v ktorých m je 1 a n je 1.

V ďalšom preferovanejšom uskutočnení tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I vybrané z tabuľky 1, tabuľky 2 a tabuľky 3.

V druhom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutický prostriedok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca I a farmaceuticky prijateľný nosič.

V treťom uskutočnení tento vynález poskytuje spôsob liečenia poruchy centrálnej nervovej sústavy zahrňujúci podávanie pacientovi, ktorý potrebuje toto liečenie, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli a táto zlúčenina je antagonistom 5HT_{2a} alebo agonistom 5HT_{2c}.

Preferuje sa uskutočnenie, v ktorom je táto zlúčenina, antagonistom 5HT_{2a}.

V ďalšom preferovanom uskutočnení je táto zlúčenina agonistom 5HT_{2c}.

V ďalšom preferovanejšom uskutočnení poskytuje tento vynález liečenie centrálnej nervovej sústavy vrátane obezity, úzkosti, depresie, psychózy, schizofrénie, porúch spánku, sexuálnych porúch, migrény, stavov súvisiacich s bolesťou hlavy, sociálnych fobií a porúch tráviacieho a zažívacieho traktu, ako je dysfunkcia motility zažívacieho traktu, zahrňujúce podávanie pacientovi, ktorý potrebuje toto liečenie, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I.

V ďalšom preferovanejšom uskutočnení táto porucha centrálnej nervovej sústavy zahrňuje obezitu.

V ďalšom preferovanejšom uskutočnení táto porucha centrálnej nervovej sústavy zahrňuje schizofréniu.

V ďalšom preferovanejšom uskutočnení táto porucha centrálnej nervovej sústavy zahrňuje depresiu.

V ďalšom preferovanejšom uskutočnení táto porucha centrálnej nervovej sústavy zahrňuje úzkosť.

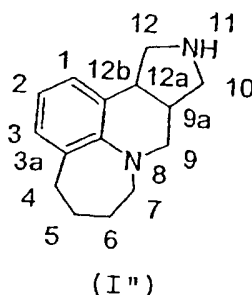
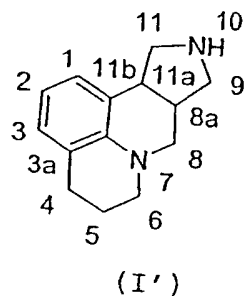
Vo štvrtom uskutočnení tento vynález poskytuje nové zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli na použitie v terapii.

V piatom uskutočnení tento vynález poskytuje použitie nových zlúčenín všeobecného vzorca I alebo foriem ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu lieku na liečenie porúch centrálnej nervovej sústavy vrátane obezity, úzkosti, depresie, psychózy, schizofrénie, porúch spánku, sexuálnych porúch, migrény, stavov súvisiacich s bolesťou hlavy, sociálnych fóbii a porúch tráviacej a zažívacej sústavy.

Definícia

Zlúčeniny, ktoré sa tu používajú, môžu mať asymetrické centrá. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujúce asymetricky substituovaný atóm možno izolovať v opticky aktívnych alebo racemických formách. V odbore sú dobre známe spôsoby prípravy aktívnych foriem, ako je rozdelenie racemických foriem alebo príprava z opticky aktívnych východiskových látok. V zlúčeninách, ktoré sa tu opisujú, môžu tiež byť početné geometrické izoméry olefinov, dvojité väzby C=N a podobne a všetky takéto stabilné izoméry sa tu uvažujú v rámci tohto vynálezu. Opisujú sa geometrické izoméry cis a trans zlúčenín podľa tohto vynálezu a možno ich oddeliť ako zmes izomérov alebo ako oddelené izoméne formy. Uvažujú sa všetky chirálne, diastereoméne, racemické formy a všetky geometrické izoméne formy danej štruktúry, pokiaľ nie je špecificky indikovaná stereoména alebo izoména forma.

Číslovanie tetracyklických kruhových systémov prítomných v zlúčeninách všeobecného vzorca I, ako definuje názvoslovie známe tomu, kto má skúsenosti v odbore, ukazuje na dvoch príkladoch I', kde k je 1 a n je 1 a všeobecný vzorec I'', kde k je 1 a n je 2.



Tetracyklický kruhový systém prítomný v zlúčeninách všeobecného vzorca I sa vyskytuje vo forme izomérov "cis" alebo "trans", pokiaľ je b vo všeobecnom vzorci I jednoduchou väzbou medzi atómami uhlíka. Pojmy "cis" a "trans" v spojení s tetracyklickou kruhovou štruktúrou sa ako také týkajú konfigurácie vodíkových atómov na atómoch uhlíka 8a a 12a vo všeobecnom vzorci I' alebo napríklad na atómoch uhlíka 9a a 13a vo všeobecnom vzorci I'' vyššie. Pokiaľ sú obidva atómy vodíka na tej istej strane strednej roviny určenej oktahydrotetracyklickým zvyškom, potom sa konfigurácia označuje "cis", pokiaľ tomu tak nie je, označuje sa táto konfigurácia "trans". Uvažuje sa, že tento vyššie opísaný príklad slúži iba na demonštráciu a nie na obmedzenie rozsahu tetracyklických kruhových systémov prítomných v zlúčeninách všeobecného vzorca I. Je potrebné uvažovať, že ten, kto má skúsenosti v odbore organickej chémie, môže aplikovať vyššie opísaný systém číslovania pre iné hodnoty k, m a n v rámci rozsahu zlúčenín všeobecného vzorca I na stanovenie príslušného číslovania. Ďalšie príklady číslovania tetracyklických kruhových systémov sa ďalej opisujú v príkladoch prípravy. Konečne možno chápať, že použitie "cis" alebo "trans" pri identifikácii tetracyklického kruhového systému neznamena určenie konfigurácie ktoréhokoľvek iného izoméru cis- alebo trans- v molekule, napríklad cis- alebo trans-buténu.

Pojem "substituovaný", ako sa tu používa, znamená, že ktorýkoľvek z atómov vodíka alebo viacerých atómov vodíka na určenom atóme sa nahradí s voľbou z ukázanej skupiny s podmienkou, že sa neprekročí normálna väzbovosť atómov a že substitúcia vedie ku stabilnej zlúčenine. Pokiaľ je substituent keto (to jest =O) potom sa nahradia 2 atómy vodíka na atóme.

Pokiaľ sa vyskytuje akákoľvek premenná (napríklad R^2 , R^{11} , R^{33} , R^{41} , R^{42} atď.) častejšie ako jedenkrát pre akúkoľvek zložku alebo vzorec zlúčeniny, je jej definícia vždy nezávislá od definície platnej pre iný výskyt. Ak teda napríklad má byť skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 , potom môže byť táto skupina prípadne substituovaná až dvoma skupinami R^2 a R^2 sa vždy volí nezávisle v rámci na definícii

R². Kombinácie substituentov a/alebo premenných sú taktiež prípustné iba, pokiaľ tieto kombinácie vedú k stabilným zlúčeninám. Pokiaľ sa opisuje, že niektorý substituent kríži väzbu spájajúcu dva atómy v kruhu, potom môže byť tento substituent viazaný na ktorýkoľvek atóm kruhu. Ak je niektorý substituent vymenovaný bez ukázania atómu, prostredníctvom ktorého sa viaže na zvyšok zlúčeniny daného vzorca, potom sa tento substituent môže viazať prostredníctvom ktoréhokoľvek atómu v tomto substituentе. Kombinácie substituentov a/alebo premenných sú prípustné iba, pokiaľ táto kombinácia vedie k stabilným zlúčeninám.

Pojem "alkyl" alebo "alkenylén", ako sa tu používa, zahrňuje nasýtené alifatické uhľovodíkové skupiny, rozvetvené alebo priame, ktoré majú určený počet atómov uhlíka, napríklad "C₁-C₆ alkylová skupina" alebo "C₁₋₆ alkyl" označuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka. Príklady alkylových skupín zahrňujú, avšak bez obmedzenia, metylovú skupinu, etylovú skupinu, n-propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, n-butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek-butylovú skupinu, terc-butylovú skupinu, n-pentylovú skupinu, n-hexylovú skupinu, 2-metylbutylovú skupinu, 2-metylpentylovú skupinu, 2-etylbutylovú skupinu, 3-metylpentylovú skupinu a 4-metylpentylovú skupinu.

Pojmy "alkenyllová skupina" alebo "alkenylénová skupina" sa uvažujú tak, že zahrňujú uhľovodíkové reťazce s priamou alebo rozvetvenou konfiguráciou, ktorá má opisovaný počet atómov uhlíka, napríklad "C₂₋₆ alkenyllová skupina", a jednu alebo viacej nenasýtených väzieb medzi atómami uhlíka, ktoré sa môžu vyskytovať na akomkoľvek stabilnom mieste pozdĺž reťazca. Príklady alkenyllových skupín zahrňujú, avšak bez obmedzenia, etenylovú skupinu, 1-propenylovú skupinu, 2-propenylovú skupinu, 2-butenylovú skupinu, 3-butenylovú skupinu, 2-pentenylovú skupinu, 3-pentenylovú skupinu, 4-pentenylovú skupinu, 2-hexenylovú skupinu, 3-hexenylovú skupinu, 4-hexenylovú skupinu, 5-hexenylovú skupinu, 2-metyl-2-propenylovú skupinu, 4-metyl-3-pentenylovú skupinu a podobne.

Pojmy "alkinylová skupina" alebo "alkinylénová skupina" sa uvažujú tak, že zahrňujú uhľovodíkové reťazce s priamou alebo rozvetvenou konfiguráciou, ktorá má opisovaný počet atómov uhlíka, napríklad "C₂₋₆ alkinylová skupina" a aspoň jednu trojitú väzbu medzi atómami uhlíka, ktorá môže byť v akomkoľvek stabilnom mieste pozdĺž reťazca, ako je etinylová skupina, propinylová skupina, butinylová skupina, pentinylová skupina, hexinylová skupina a podobne.

q+Pojem "cykloalkylová skupina" sa uvažuje tak, že zahŕňa skupiny nasýtených kruhov, ktoré majú opisovaný počet atómov uhlíka. Napríklad "C₃₋₆ cykloalkylová skupina" označuje cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu alebo cyklohexylovú skupinu.

Pojem "alkoxyskupina" alebo "alkyloxyskupina" znamená alkylovú skupinu, ako sa definuje vyššie, s udaným počtom atómov uhlíka pripojených kyslíkovým mostíkom. Príklady alkoxyskupín zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, metoxyskupinu, etoxyskupinu, n-propoxyskupinu, izopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, sek-butoxyskupinu, terc-butoxyskupinu, n-pentoxyskupinu a sek-pentoxyskupinu. Podobne "alkyltioskupina" znamená alkylovú skupinu, ako sa definuje vyššie, s udaným počtom uhlíkových atómov pripojených prostredníctvom mostíka tvoreného atómom síry.

Pojem "halo" alebo "atóm halogénu" sa tu používa pre atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu a "opačne nabitý ión" znamená malú negatívne nabitú zložku, ako je chlorid, bromid, hydroxid, acetát, sulfát a podobne.

Pojem "halogénalkylová skupina" sa tu uvažuje tak, že zahŕňa priame aj rozvetvené nasýtené alifatické uhlíkovodíkové skupiny nesúce opisovaný počet atómov uhlíka, substituované 1 alebo viacerými atómami halogénu (napríklad -C_vF_w, kde v = 1 až 3 a w je 1 až (2v+1)). Príklady halogénalkylových skupín zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, trifluórmetylovú skupinu, trichlórmetylovú skupinu, pentafluóretylovú skupinu, pentachlóretylovú skupinu, 2,2,2-trifluóretylovú skupinu, heptafluórpropylovú skupinu a heptachlórrpropylovú skupinu.

Pojem "karbocyklický" systém, ako sa tu používa, znamená ktorýkoľvek stabilný 3 až 7 členný monocyklický alebo bicyklický alebo 7 až 13 členný bicyklický alebo tricyklický systém, ktorý môže byť vždy nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo aromatický. Príklady týchto karbocyklických systémov zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, cyklopropylový, cyklobutylový, cyklopentylový, cyklohexylový, cykloheptylový, adamantylový, cyklooktylový, [3.3.0]bicyklooktánový, [4.3.0]bicyklononanový, [4.4.0]bicyklodekánový (dekalinový), [2.2.2]bicyklooktánový, fluórenylový, fenylový, naftylový, indanylový, adamantylový alebo tetrahydronaftylový (tetralinový) kruh.

Pojem "heterocyklický zlúčenina" alebo "heterocyklický kruh" alebo "heterocyklický kruhový systém" sa tu používa tak, že označuje stabilný 5 až 7 členný monocyklický alebo bicyklický kruh alebo 7 až 14 členný bicyklický heterocyklický kruh, ktorý je nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený (aromatický) a ktorý obsahuje atómy uhlíka a 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy zvolené nezávisle z atómov dusíka, kyslíka a síry a zahrňuje ktorúkoľvek bicyklickú skupinu, v ktorej je ktorýkoľvek z vyššie opísaných heterocyklických kruhov kondenzovaný na benzénový kruh. Heteroatómy síry a dusíka môžu byť prípadne oxidované. Heterocyklický kruh môže byť pripojený ku svojmu substituentu na akomkoľvek heteroatóme alebo uhlíkovom atóme, pokiaľ toto pripojenie vedie k stabilnej štruktúre. Heterocyklické kruhy, ktoré sa tu opisujú, sa môžu substituovať na atóme uhlíka alebo dusíka, pokiaľ je výsledná zlúčenina stabilná. Pokiaľ sa tak špecificky určuje, môže byť dusík v heterocykle prípadne kvartérnym dusíkom. Preferuje sa, ako celkový počet atómov síry a kyslíka v heterocyklickej zlúčenine prekračuje 1, aby tieto atómy k sebe navzájom nepriliehali. Preferuje sa, aby celkový počet atómov síry a kyslíka v heterocyklickej zlúčenine nebol vyšší ako 1.

Príklady heterocyklických zlúčenín zahŕňajú, avšak bez obmedzenia 1H-indazol, 2-pyrolidonyl, 2H,6H-1,5,2-ditiaziny, 2H-pyrol, 3H-indol, 4-piperidonyl, 4aH-karbazol, 4H-chinoliziny, 6H-1,2,5-tiadiaziny, akridiny, azociny, benzimidazoly, benzofurany, benzotiofurany, benzotiofeny, benzoxazoly, benzoxazolin, benzotiazoly, benzotriazoly, benzotetrazoly, benzisoxazoly, benzisotiazoly, benzimidazalony, karbazoly, 4aH-karbazoly, b-karboliny, chromany, chromeny, cinoliny, dekahydrochinoliny, 2H,6H-1,5,2-ditiaziny, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofurán, furany, furazany, imidazolidiny, imidazolin, imidazoly, imidazolopyridiny, 1H-indazoly, indoleny, indoliny, indoliziny, indoly, izatin, izobenzofurany, izochromany, izoindazoly, izoindoliny, izoindoly, izochinoliny, izotiazoly, izotiazolopyridiny, izoxazoly, izoxazolopyridiny, morfoliny, naftyridiny, oktahydroizochinoliny, oxadiazoly, 1,2,3-oxadiazoly, 1,2,4-oxadiazoly, 1,2,5-oxadiazoly, 1,3,4-oxadiazoly, oxazolidiny, oxazoly, oxazolopyridiny, oxazolidinylpyrimidiny, oxindoly, fenantridiny, fenantroliny, fenarsaziny, fenaziny, fenotiaziny, fenoxatiiny, fenoxaziny, ftalaziny, piperaziny, piperidiny, pteridiny, piperidony, 4-piperidony, pteridiny, puriny, pyran, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazolin, pyrazolopyridiny, pyrazoly, pyridaziny, pyridoaxazol, pyridoimidazol,

pyridotiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, pyrolyl, chinazoliny, chinolyl, 4H-chinoliziny, chinoxaliny, chinuklidiny, karboliny, tetrahydrofurany, tetrahydroizochinolyl, tetrahydrochinolyl, 6H-1,2,5-tiadiaziny, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tiantrenyl, tiazolyl, tiazolopyridinyl, tienyl, tienotiazolyl, tienooxazolyl, tienoimidazolyl, tiofenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl a xantenyl. Preferované heterocyklické skupiny zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, pyridyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, imidazolyl, indolyl, benzimidazolyl, 1H-indazolyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzizoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolinyl, benzťiazolyl, benzizotiazolyl, izatinoyl, indoliny, izochinolyl, chinolyl, tetrahydroizochinolyl, tetrahydrochinolyl, izoxazolopyridinyl, izotiazolopyridinyl, tiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl a pyrazolopyridinyl. Preferované 5 až 6 členné heterocyklické zlúčeniny zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, pyridyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, imidazolyl a oxazolidinyl. Tiež sa zahrňuje kondenzovaný kruh a spirozlúčeniny obsahujúce napríklad vyššie opísané heterocyklické zlúčeniny.

Pojem "bicyklický heterocyklický kruhový systém", ako sa tu používa, označuje stabilný 9 až 10 členný bicyklický heterocyklický kruh tvorený zo substituentov $NR^{12}R^{13}$, ktorý je čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený (aromatický) a ktorý obsahuje atómy uhlíka, atóm dusíka a 1 až 2 ďalšie heteroatómy nezávisle zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry. Ďalšie heteroatómy dusíka alebo síry môžu byť prípadne oxidované. Tento heterocyklický kruh sa pripája k svojmu substituentu atómom dusíka skupiny $NR^{12}R^{13}$ za získania stabilnej štruktúry. Heterocyklické kruhy, ktoré sa tu opisujú, môžu byť substituované na atóme uhlíka alebo na atóme dusíka, pokiaľ je výsledná zlúčenina stabilná. Dusík v heterocyklickej zložke môže byť prípadne kvartérnym dusíkom, pokiaľ sa to konkrétne opisuje. Pokiaľ celkový počet atómov síry a kyslíka v heterocyklickej zlúčenine prekračuje 1, dáva sa prednosť tomu, aby tieto heteroatómy k sebe navzájom nepriliehali. Preferuje sa, aby celkový počet atómov síry a kyslíka v heterocyklickej zlúčenine nebol vyšší ako 1. Pojem "bicyklický heterocyklický kruhový systém" znamená podsúbor pojmu "heterocyklický kruhový systém". Preferovanými príkladmi 9 až 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému sú benzimidazolyl, benzimidazolinyl, benzoxazolinyl, dihydrobenzťiazolyl, dihydrodioxobenzťiazolyl, benzizoxazolinyl, 1H-

indazolylyl, indolylyl, indolinylyl, izoindolinylyl, tetrahydroizochinolyl, tetrahydrochinolyl a benzotriazolylyl.

Ďalšou preferovanou podskupinou heterocyklov sú heterocyklické zlúčeniny pôsobiace ako izostera cyklického, avšak nie heterocyklického substituentu, ako je $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -fenylová skupina. Preferované príklady týchto heterocyklických zložiek zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, benzimidazolylovú skupinu, benzofuranylovú skupinu, benzotiofenylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, benzthiazolylovú skupinu, benzizoxazolylovú skupinu, furanylovú skupinu, imidazolinylovú skupinu, 1H-indazolylovú skupinu, indolinylovú skupinu, izoindolinylovú skupinu, izochinolyllovú skupinu, oxazolylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, chinolylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiofenylovú skupinu a 1,2,3-triazolylovú skupinu.

Pojem "arylová skupina" alebo aromatický zvyšok, ako sa tu používa, znamená aromatický zvyšok obsahujúci šesť až desať atómov uhlíka, ako je fenylová skupina, pyridinylová skupina a naftylová skupina.

Pojem "farmaceuticky prijateľný" sa tu používa ako odkaz na zlúčeniny, látky, prostriedky a/alebo dávkové formy, ktoré sú v rámci zdravého lekárskeho posúdenia vhodné na použitie v styku s tkanivami človeka a zvierat bez nadmernej toxicity, dráždenia, alergickej odpovede alebo iného problému či komplikácie o ktorej treba uvažovať pri rozumnom pomere prospechu k riziku.

Pojem "farmaceuticky prijateľné soli", ako sa tu používa, znamená deriváty opisovaných zlúčenín, kde sa materská zlúčenina modifikuje vytvorením jej kyslej alebo bázeckej soli. Príklady farmaceuticky prijateľných solí zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, soli anorganických alebo organických kyselín s bázeckými zvyškami ako sú amíny, alkalické alebo organické soli kyslých zvyškov, ako sú karboxylové kyseliny a podobne. Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú konvenčné netoxické soli alebo kvartérne amónne soli materskej zlúčeniny, napríklad s netoxickými anorganickými alebo organickými kyselinami. Takéto konvenčné netoxické soli zahŕňajú napríklad soli odvodené od anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, sulfámová, fosforečná, dusičná a podobne a soli pripravené z organických kyselín, ako je kyselina octová, propiónová, jantárová, glykolová, steárová, mliečna, jablčná, vínna, citrónová, askorbová, pamoová, maleínová, hydroxymaleínová, fenyloctová, glutámová, benzoová, salicylová, sulfanilová, 2-

acetoxybenzoová, fumárová, toluénsulfónová, metánsulfónová, etándisulfónová, šľavelová, izetionová a podobne.

Farmaceuticky prijateľné soli podľa tohto vynálezu možno pripraviť z materskej zlúčeniny, ktorá obsahuje bázičný alebo kyslý zvyšok konvenčnými chemickými spôsobmi. Všeobecne možno tieto soli pripraviť reakciou voľnej kyseliny alebo bázy týchto zlúčenín so stechiometrickým množstvom príslušnej bázy alebo kyseliny vo vodnom alebo organickom rozpúšťadle alebo v zmesi dvoch rozpúšťadiel. Všeobecne sa preferujú nevodné prostredia, ako je éter, etylacetát, etanol, izopropanol alebo acetonitril. Zoznamy vhodných solí možno nájsť v Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydanie, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, s. 1418 a tento opis sa tu zahŕňa formou odkazu.

"Liekové prekurzory" sa tu uvažujú tak, že zahŕňajú akékoľvek kovalentne viazané nosiče, ktoré uvoľňujú aktívny materský liek podľa všeobecného vzorca I *in vivo*, ak sa tento prekurzor podáva cicavcovi. Prekurzory zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pripravujú modifikáciou funkčných skupín prítomných v zlúčenine takým spôsobom, že sa tieto modifikácie štiepia, buď pri rutinnej manipulácii alebo *in vivo* na materskú zlúčeninu. Prekurzory zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých sa hydroxylové skupiny, aminoskupiny alebo tioskupiny viažu na akúkoľvek skupinu a pri podaní prekurzora zlúčeniny všeobecného vzorca I cicavcovi sa odštiepujú za získania voľnej hydroxylovej skupiny, voľnej aminoskupiny alebo voľnej tioskupiny. Príklady prekurzorov zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, acetátové, mravčanové a benzoátové deriváty alkoholu a amínových funkčných skupín v zlúčeninách všeobecného vzorca I a podobne.

"Stabilná zlúčenina" a "stabilná štruktúra" opisujú, že zlúčenina je dostatočne robustná, aby sa zachovala pri izolácii pri použiteľnom stupni čistoty z reakčnej zmesi a pri príprave účinného terapeutického prostriedku.

Spôsoby prípravy

Pri opise podrobností tohto vynálezu sa používajú nasledujúce skratky, ktoré majú nasledujúce významy.

Reagujúce zložky

MCPBA	m-chlórperoxybenzoová kyselina
DIBAL	diizobutylalumíniumhydrid
Et ₃ N	trietylamin
TFA	kyselina trifluóroctová
LAH	lítiumalumíniumhydrid
NBS	N-brómsukcínimid
Red-Al	nátrium-bis(2-metoxyetoxy)alumíniumhydrid
Pd ₂ dba ₃	tris(dibenzylidénacetón)dipaládium(0)
ACE-Cl	2-chlóretylchlórmravčan

Rozpúšťadlá

THF	tetrahydrofurán
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	etylacetát
HOAc	kyselina octová
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
DME	dimetoxyetán
Et ₂ O	dietyléter
iPrOH	izopropanol
MEK	metyl(etyl)ketón

Ostatné

Ar	aryl
Ph	fenyl

Me	metyl
Et	etyl
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
MHz	megahertz
BOC	terc-butoxykarbonyl
CBZ	benzyloxykarbonyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
Pr	propyl
cat.	katalytické množstvo
ml	mililiter
nM	nanometer
ppm	častí z miliónu
mmol	milimol
mg	miligram
g	gram
kg	kilogram
TLC	chromatografia na tenkej vrstve
HPLC	vysokotlaková kvapalinová chromatografia
RPM	otáčky za min
rt	teplota miestnosti
aq.	vodný
sat.	nasýtený

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno pripraviť mnohými spôsobmi dobre známymi tomu, kto má skúsenosti v odbore organických príprav. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno pripraviť spôsobmi opísanými nižšie spolu so syntetickými spôsobmi známymi tomu, kto má skúsenosti v odbore syntetickej organickej chémie

alebo modifikáciami týchto spôsobov podľa uváženia toho, kto má skúsenosti v odbore. Preferované spôsoby zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, tie, ktoré sa opisujú nižšie. Všetky citácie sa tu zahŕňajú ako celok formou odkazu.

Nové zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno pripraviť reakciami a spôsobmi opísanými v tejto časti. Reakcie sa uskutočňujú v rozpúšťadlách vhodných pre reakčné zložky a látky, ktoré sa používajú, a sú vhodné pre uskutočňované transformácie. Pri opise syntetických spôsobov nižšie sa tiež uvažuje, že všetky reakčné podmienky vrátane voľby rozpúšťadiel, reakčnej atmosféry, reakčnej teploty, trvania experimentu a spôsobov spracovania sa volia tak, aby boli štandardnými podmienkami pre tú reakciu, ktoré môže ľahko rozpoznať ten, kto má skúsenosti v odbore. Ten, kto má skúsenosti v odbore organickej syntézy uvažuje, že funkčné skupiny prítomné na rôznych častiach molekuly musia byť kompatibilné s reakčnými zložkami a navrhovanými reakciami. Tieto obmedzenia na substituenty, ktoré sú kompatibilné s reakčnými podmienkami, sú ľahko zrejmé tomu, kto má skúsenosti v odbore, a v prípade potreby je potrebné použiť alternatívne spôsoby.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu sa môže uskutočniť konvergentným alebo sekvenčným syntetickým spôsobom. Podrobné syntetické prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I ukazujú nasledujúce reakčné schémy. Zručnosti pri požadovanej príprave a purifikácii zlúčenín všeobecného vzorca I a medziproduktov, ktoré vedú k týmto zlúčeninám sú známe v odbore. Purifikačné spôsoby zahŕňajú, avšak bez obmedzenia, chromatografiu s normálnymi alebo reverznými fázami, kryštalizáciu a destiláciu.

Nižšie sa znázorňuje niekoľko spôsobov prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu v schémach a príkladoch. Substitúcie sú podľa opisov a definícií vyššie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$ a $m = 1$ možno pripraviť podľa opisu v schéme 1. Ochrana anilínu II BOC_2O a báz, ako je trietylamín, poskytuje karbamátový medziprodukt, ktorý slúži na priamu nasledujúcu deprotonizáciu sec-BuLi (TMEDA, -78°C , v éteri) na príľahlej väzbe arylovej skupiny s atómom vodíka [pozri P. Beak a kol., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1197 (1989) a M. Iwao a kol., *Heterocycles*, **34**, 1031 (1992)]. Po pridaní elektrofilného prostriedku, ako je N,N-dimetylformamid, sa získajú aldehydy III. Horner-Emmonsova reakcia aldehydov III s príslušným fosfonátom IV za prítomnosti bázy poskytuje α,β -nenasýtené estery (V),

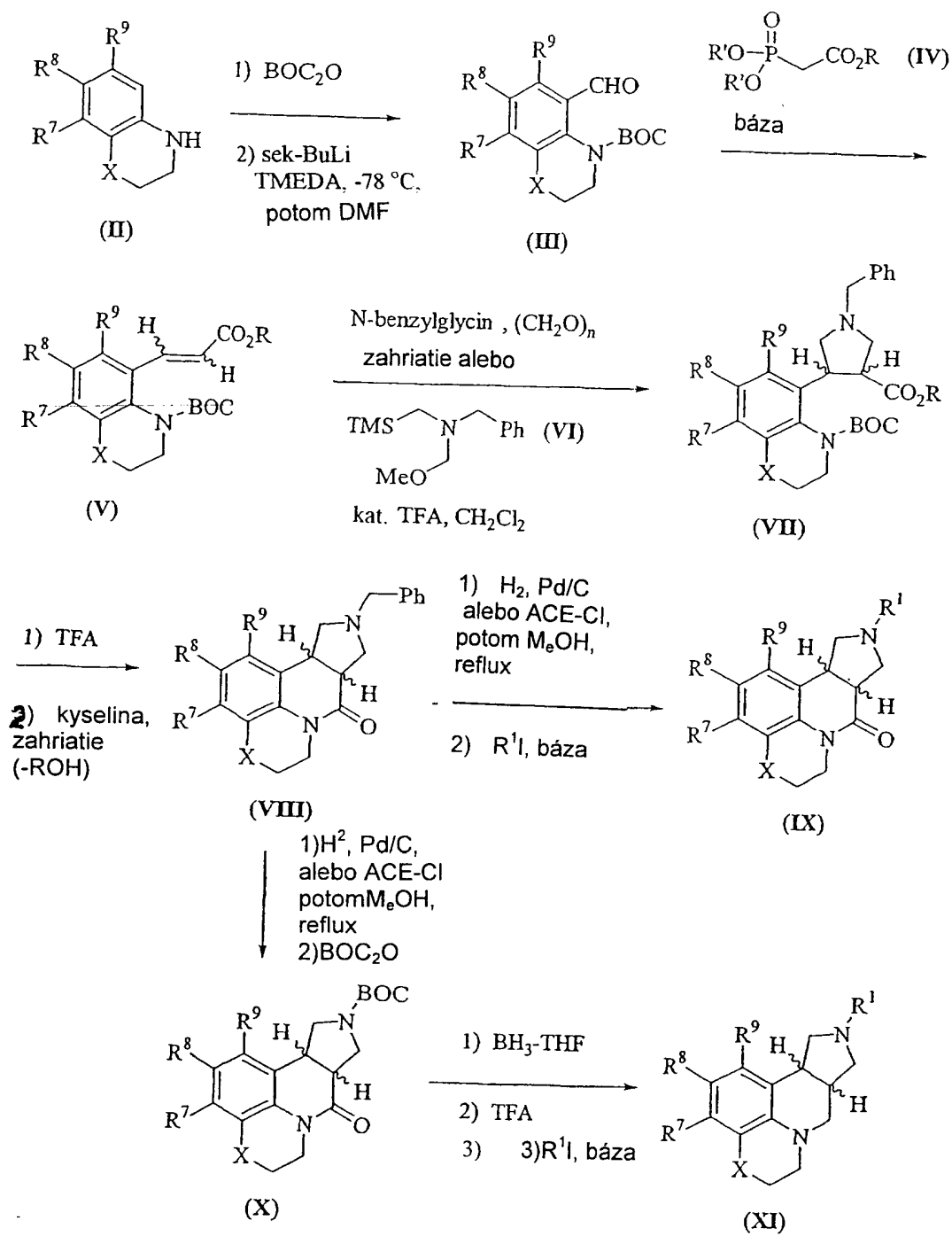
v ktorých možno geometriu olefinu riadiť povahou fosfonátu IV a podmienkami reakcie. Napríklad reakcia za štandardných podmienok s použitím fosfonátu IV, v ktorom R' je metylová skupina alebo etylová skupina, a hydridu sodného ako bázy vedie k V s E-olefinovou geometriou, ktorý je takmer jediným produktom. Alternatívne pri použití fosfonátu IV, v ktorom R' je 2,2,2-trifluóretylová skupina alebo arylová skupina, s tvorbou jeho enolátu s kálium-hexametyldisilazidom alebo s uhličitanom draselným a 18-crown-6 a reakcia s aldehydom III vedie k V s geometriou Z-olefinu ako takmer jediného produktu [pozri W. C. Still, a kol, *Tetrahedron Let.*, **24**, 4405 (1983) ohľadne prehľadu Z-selektívnych Hornerových-Emmonsových reakcií, pozri M. Jiro, *Trends Org. Chem.*, **7**, 63 (1998)]. Olefiny V môžu slúžiť ako dipolarofilné látky v 1,3-dipolárnych cykloadíciách s príslušnými azometinylidmi za získania pyrolidónov VII (ohľadne prehľadu 1,3-dipolárnej cykloadície azometinylidov pozri 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, A. Padwa, red., Wiley-Interscience, New York, 1984). Požadovaný azometinylid možno získať niekoľkými spôsobmi, z ktorých dva preferované spôsoby sa opisujú. Komerčne dostupný terciárny amín (VI) sa môže spracovať roztokom kyseliny trifluóroctovej v metylénchloride (5 až 25 molárnych %) za získania požadovaného azometinylidu a potom nastane 1,3-dipolárna cykloadícia pri teplote miestnosti alebo pri teplote refluxu za získania VII. Alternatívne možno variť pod spätným chladičom N-benzylglycín s paraformaldehydom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je toluén alebo benzén, za získania azometinylidu. Tieto spôsoby poskytujú VII, kde je pyrolidínový dusík chránený benzylovou skupinou, 1,3-Dipolárna cykloadícia je stereošpecifická v tom zmysle, že stereochemia olefinu je zachovaná a prevádza sa do príslušnej stereochemie pyrolidínových produktov. E-olefiny sa tak podrobujú cyklizácii za získania pyrolidínov VII s konfiguráciou trans 3,4-substituentov na pyrolidínovom kruhu a Z-olefiny sa podrobujú cyklizácii za získania pyrolidínov VII s konfiguráciou cis 3,4-substituentov na tomto kruhu. Odstránenie skupiny BOC za kyslých podmienok, napríklad kyselinou trifluóroctovou, poskytuje anilín, ktorý sa môže podrobiť kondenzácii s uzavretím kruhu na esterovej skupine, buď pri zahrievaní alebo bez zahrievania za prítomnosti kyseliny, ako je kyselina p-toluénsulfónová, za získania tetracyklických zlúčenín VIII.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých $n = 1$ a $m = 1$ a R^{6a} a R^{6b} spolu tvoria karbonylovú skupinu, to jest zlúčeniny IX, sa pripravujú odstránením N-benzylovej skupiny VIII, buď katalytickou hydrogenáciou katalyzátorom paládium na

uhlíku alebo hydroxid paladnatý na uhlíku, alebo reakciou s α -chlóretylchlórmravčanom (ACE-Cl) s nasledujúcim varom pod spätným chladičom v metanole a potom N-alkyláciou sekundárneho amínu príslušným R^1 a príslušnou bázou, ako je uhličitan draselný. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých $n = 1$ a $m = 1$ a v ktorých R^{6a} a R^{6b} sú atómy vodíka, to jest zlúčeniny XI, možno tiež pripraviť z VIII. Po odstránení N-benzylovej skupiny, ako sa tu opisuje, môže nasledovať ochrana sekundárneho amínu, napríklad ako BOC karbamátu, reakciou s BOC_2O za získania X. Alternatívne môže X vzniknúť priamo z VIII uskutočnením katalytickej hydrogenácie na katalyzátore hydroxid paladnatý na uhlíku za prítomnosti BOC_2O . Redukcia laktámovej karbonylovej skupiny redukčným prostriedkom, ako je boran-tetrahydrofuránový komplex alebo DIBAL, s nasledujúcou deprotekciou BOC a N-alkyláciou, ako sa opisuje vyššie, poskytuje tetracyklické zlúčeniny XI.

Alternatívne možno zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých $n = 1$ a $m = 1$ a v ktorých je pripojenie kruhu v polohe cis, pripraviť podľa opisu v schéme 2. Aldehydy III pripravené podľa opisu v schéme 1 možno kondenzovať dimetyl- alebo dietylmalonátom za prítomnosti katalytického množstva piperidínu alebo piperidínbenzoátu s odobratím vody a za získania α,β -nenasýteného diesteru. Odstránenie skupiny BOC za kyslých podmienok a následná kondenzácia s uzavretím kruhu, ktorá nastáva spontánne alebo pôsobením tepla, poskytuje tricyklické zlúčeniny XII. 1,3-Dipolárna cykloadícia tohto substrátu s príslušne vytvoreným azometinylidom, ako sa opisuje v schéme 1, poskytuje tetracyklické zlúčeniny XIII s pripojením kruhu v polohe cis. Dekarboxyláciu možno uskutočniť bázičkou hydrolyzou s nasledujúcim zahrievaním výslednej kyseliny, ako je var pod spätným chladičom v dioxáne, alebo zahrievaním esteru XIII pri kyslých podmienkach za získania zlúčeniny XIV, ktorá uchováva pripojenie kruhu v polohe cis. Tetracyklické zlúčeniny XIV možno previesť na zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$ a $m = 1$, kde pripojenie kruhu je v polohe cis a R^6 a R^{6a} spolu tvoria karbonylovú skupinu, to jest na zlúčeniny XV, spôsobmi opísanými v schéme 1. Podobne možno zlúčeniny XIV previesť na zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$ a $m = 1$, kde pripojenie kruhu je v polohe cis a substituenty R^{6a} a R^{6b} sú atómy vodíka, to jest na zlúčeniny XVII, spôsobmi opísanými v schéme 1.

Schéma 1



Alternatívne spôsoby prípravy tricyklických esterov XII sa opisuje v schéme 3. Kondenzácia anilínov II trimetyl- alebo trietyl-metántrikarboxylátom pri zvýšenej teplote poskytuje tricyklické estery XVIII. Prevedenie hydroxylovej skupiny na atóm chlóru možno uskutočniť oxychloridom fosforečným a trietylamínom pri zvýšenej teplote. Chlór možno redukovať za získania zlúčenín XII, napríklad spracovaním tributylstannumhydridom (pozri W. P. Neumann, Synthesis, 1987, 665). Zlúčeniny XII možno potom previesť na zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa opisu v schéme 2.

Schéma 2

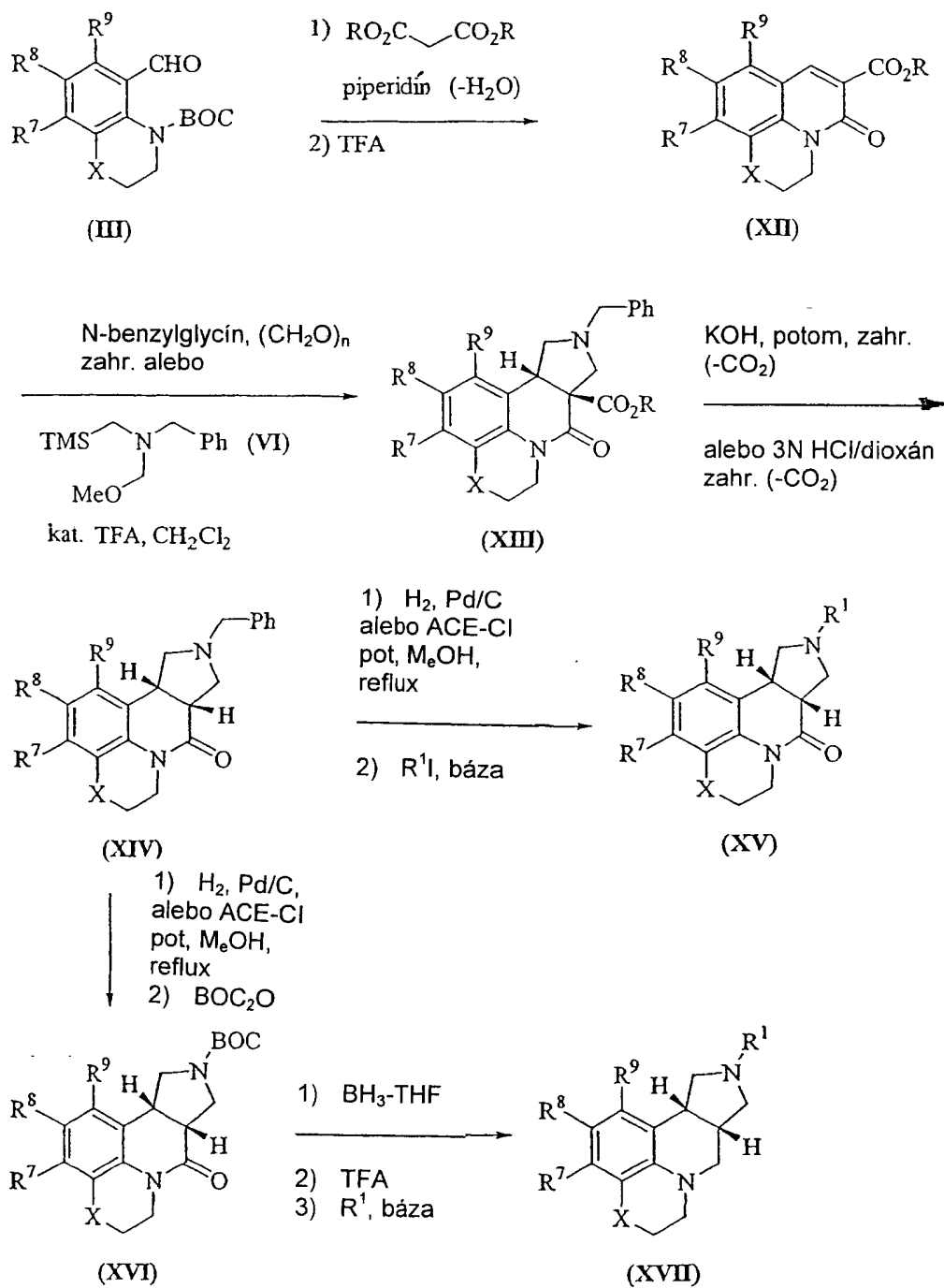
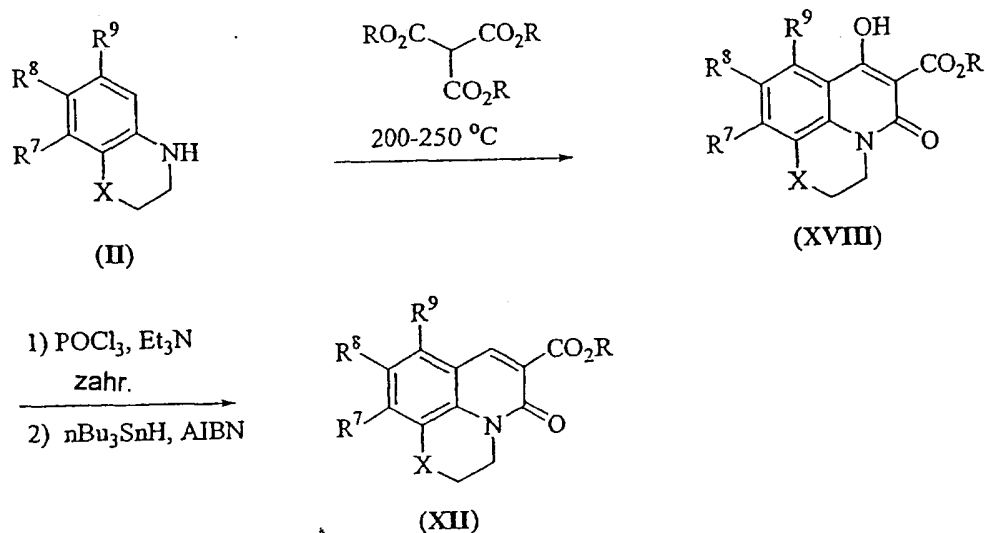
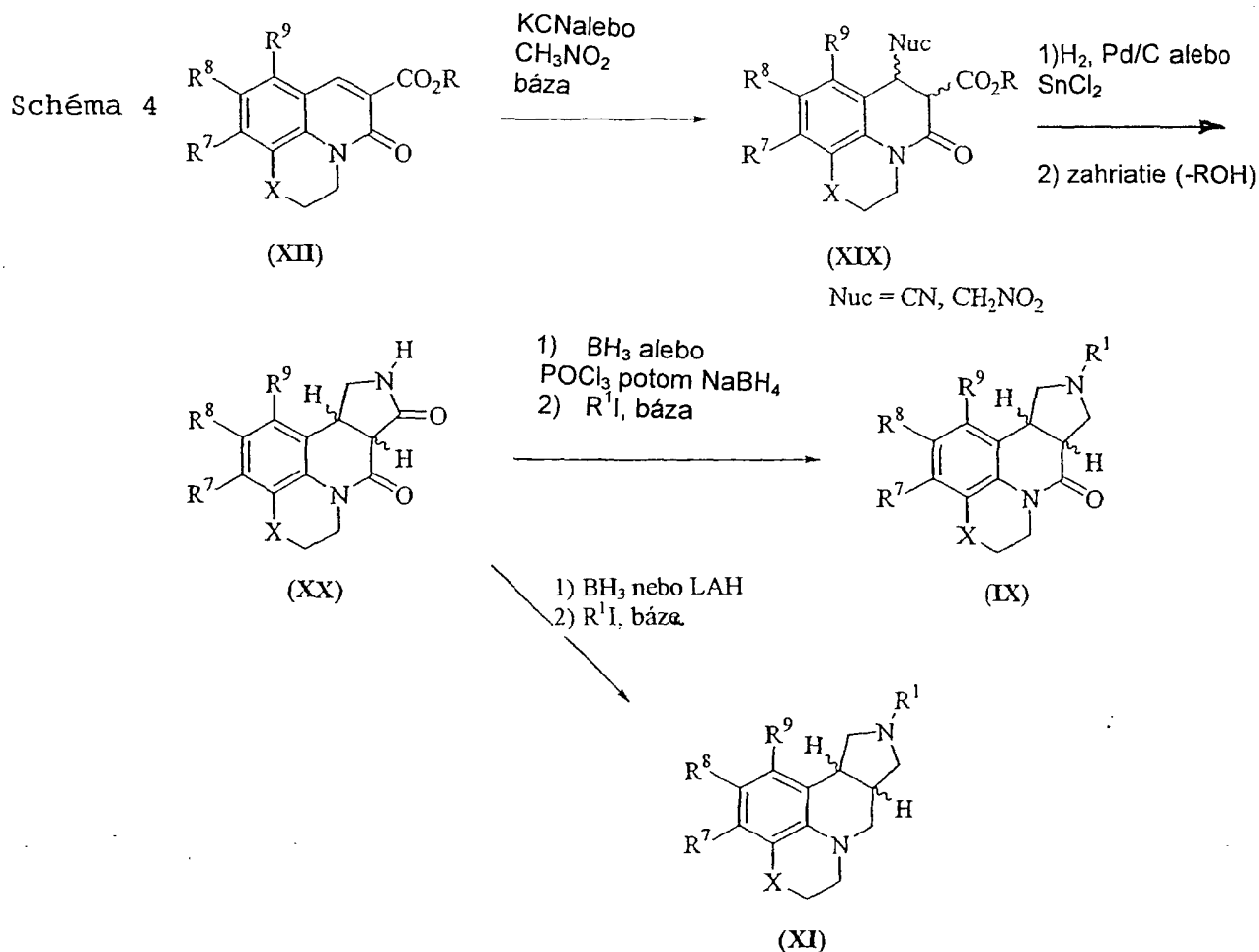


Schéma 3



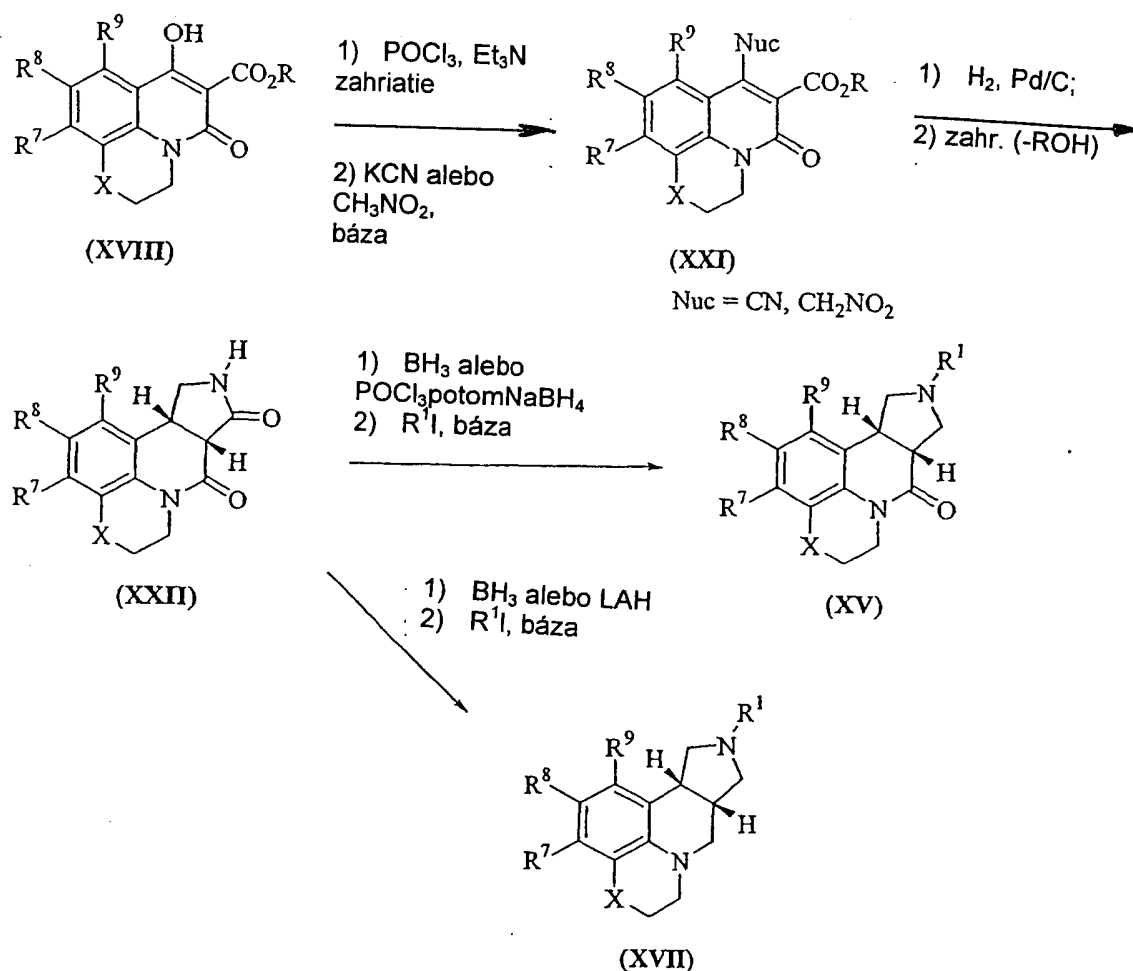
Zlúčeniny XII možno použiť pri alternatívnom spôsobe prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$ a $m = 1$, ako opisuje schéma 4. Michaelova adícia nukleofilných zložiek, ako je kyanidový ión alebo nitrometánový anión, na XII poskytuje zlúčeniny XIX. Redukcia primárneho amínu katalytickou hydrogenáciou alebo v prípade nitrometánového aduktu redukčnými prostriedkami, ako je chlorid cínatý, môže predchádzať kondenzácii s uzavretím kruhu za podmienok zahriatia pri kyslej katalýze alebo bez nej za získania tetracyklických bislaktámov (XX). Selektívnu redukciu menej bráneného sekundárneho laktámu možno uskutočniť boránom za riadených podmienok alebo derivatizáciou sekundárneho laktámu oxychloridom fosforečným alebo trietyloxónium-tetrafluórborátom s nasledujúcou redukciou natriumbórhydridom. N-alkylácia výsledného sekundárneho amínu, ako opisuje schéma 1, poskytuje zlúčeniny IX. Alternatívne možno XX vyčerpávajúcim spôsobom redukovať s použitím boránu alebo LAH a následne N-alkylovať podľa opisu za získania zlúčenín XI.

Schéma 4



Zlúčeniny XII možno tiež použiť pri alternatívnom spôsobe prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$ a $m = 1$ a uzavretie kruhu je v polohe cis, ako opisuje schéma 5. Chlorácia XVIII oxychloridom fosforečným poskytuje chlоровaný analóg, ktorý možno vytesniť príslušnými nukleofilnými prostriedkami, ako je kyanidový ión alebo nitrometánový anión za získania XXI. Katalytická hydrogenácia a následná kondenzácia s uzavretím kruhu poskytuje cis-kondenzovaný tetracyklický bislaktám XXII, v ktorom je príslušná stereochemia určená adíciou vodíka na dvojité väzby. Podľa spôsobov opísaných v schéme 4 možno bislaktámy XXII previesť na cis-kondenzované tetracyklické zlúčeniny XV a XVII.

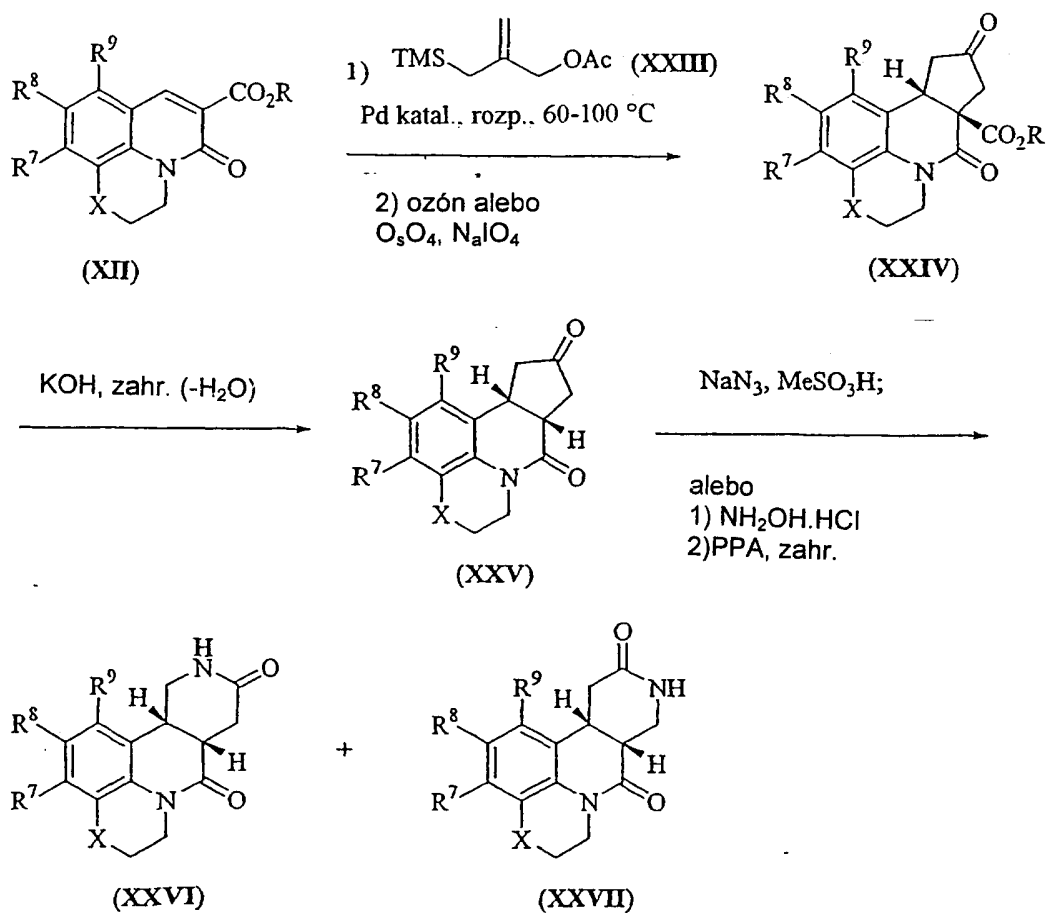
Schéma 5



Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$ a $m = 2$ alebo v ktorom $n = 2$ a $m = 1$ a v ktorom kondenzácia kruhu je v polohe cis, možno pripraviť podľa opisu v nasledujúcich schémach. Ako sa opisuje v schéme 6, XII možno podrobiť [3+2] cykloadícii s 2-[(trimetylsilyl)metyl]-2-propén-1-yl-acetátom XXIII za prítomnosti rôznych paládiových katalyzátorov, ako je $(Ph_3P)_4Pd$, $(Ph_3P)_4Pd/dppe$, $Pd(OAc)_2$ a PPh_3 alebo $Pd(OAc)_2$ a $P(OR)_3$ za získania cyklopentán-kondenzovanej zlúčeniny s jednou exo-metylénovou skupinou [pozri B. M. Trost, a kol., J. Am. Chem. Soc., 105, 2315 (1983)]. Oxidatívne štiepenie exo-metylénového zvyšku, napríklad ozónom alebo oxidom osmičelým a jodistanom sodným, poskytuje tetracyklické

cyklopentanóny XXIV s pripojením kruhu cis. Dekarboxyláciu možno uskutočniť podľa opisu vyššie bázičkou hydrolýzou s nasledujúcim zahriatím, napríklad pri vare pod spätným chladičom v dioxáne, za získania XXV. Rozšírenie kruhu so zavedením dusíkatej skupiny možno uskutočniť niekoľkými spôsobmi. Napríklad Schmidtov prešmyk [ako opisuje P. A. S. Smith, J. Am. Chem. Soc., 1984, 320] sa uskutoční spracovaním karbonylového derivátu XXV nitridom sodným a kyselinou metánsulfónovou za získania zmesi bicyklických laktámov XXVI a XXVII. Alternatívne možno túto transformáciu uskutočniť za podmienok Hoffmannovho prešmyku (pozri napríklad S. Y. Dike, a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1991, 383) počiatočnou tvorbou oxímového derivátu XXV spracovaním hydroxylamín-hydrochloridom. Následný prešmyk na laktám sa účinne uskutoční zahrievaním v kyseline polyfosforečnej za získania zmesi laktámov XXVI a XXVII.

Schéma 6



Prevedenie laktámov XXVI a XXVII na zlúčeniny všeobecného vzorca I možno uskutočniť podľa opisu v schéme 7. Ako opisuje schéma 4, selektívna redukcia sekundárneho laktámu XXVI alebo XXVII s nasledujúcou N-alkyláciou vedie k tetracyklickým zlúčeninám XXVIII respektíve XXX. Taktiež podľa opisu v schéme 4 poskytuje úplná redukcia XXVI alebo XXVII s nasledujúcou N-alkyláciou zlúčeniny XXIX alebo XXXI.

Alternatívne možno zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých $n = 1$ a $m = 2$ alebo $n = 2$ a $m = 1$ a pripojenie kruhu je trans, pripraviť podľa opisu v schéme 8. E-olefín XXXII pripravený podľa opisu v schéme 1 možno podrobiť paládiom katalyzovanej [3+2] cykloadícii 2-[(trimetylsilyl)metyl]-2-propén-1-yl-acetátom XXIII,

ako opisuje schéma 6, s následným oxidatívnym štiepením na ketón XXXIII, v ktorom sa zachováva E-olefinové usporiadanie v produkte za získania trans-cyklopentanónovej stereochemie. Deprotekcia BOC karbamátu za kyslých podmienok s nasledujúcou kondenzáciou s uzavretím kruhu za podmienok zahrievania pri kyslej katalýze alebo bez nej poskytuje tetracyklické zlúčeniny XXXIV. Rozšírenie kruhu so zavedením dusíkatej funkčnej skupiny možno uskutočniť niekoľkými spôsobmi, ako opisuje schéma 6. Napríklad Schmidtov prešmyk sa uskutočňuje spracovaním karbonylového derivátu XXXIV nitridom sodným a kyselinou metánsulfónovou za získania zmesi bicyklických laktámov XXXV a XXXVI. Alternatívne možno túto transformáciu uskutočniť za podmienok Hoffmannovho prešmyku tvorbou oxímového derivátu XXXIV spracovaním hydroxylamín-hydrochloridom. Nasledujúci prešmyk na laktám sa účinne uskutoční zahrievaním v polyfosforečnej kyseline za získania laktámov XXXV a XXXVI. Podľa spôsobov opísaných v predošlých schémach možno XXXV a XXXVI previesť na konečné zlúčeniny XXXVII respektíve XXXVIII, kde v závislosti od podmienok redukcie laktámu môžu R^{6a} a R^{6b} byť atómami vodíka alebo môžu spolu tvoriť karbonylový zvyšok.

Schéma 7

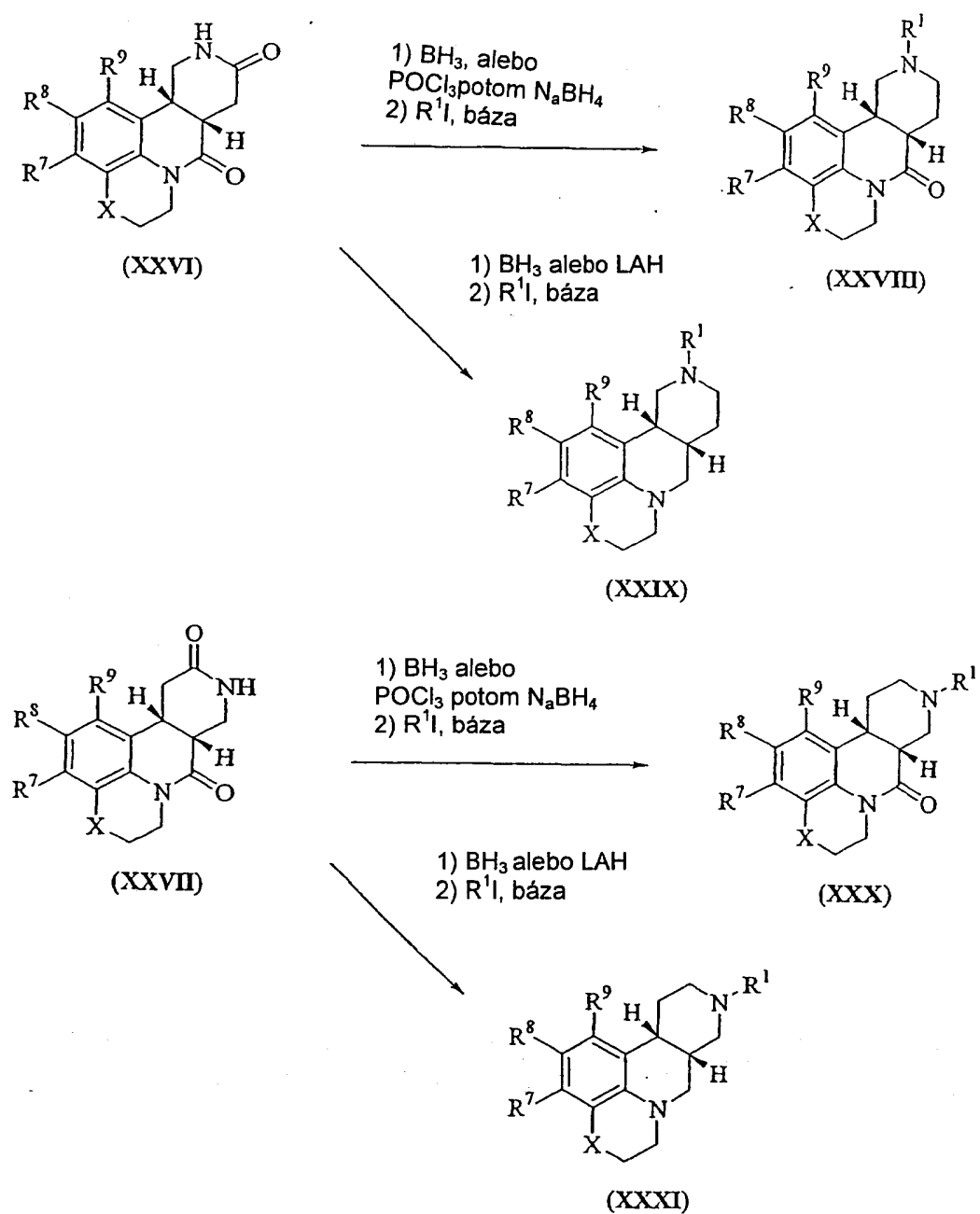
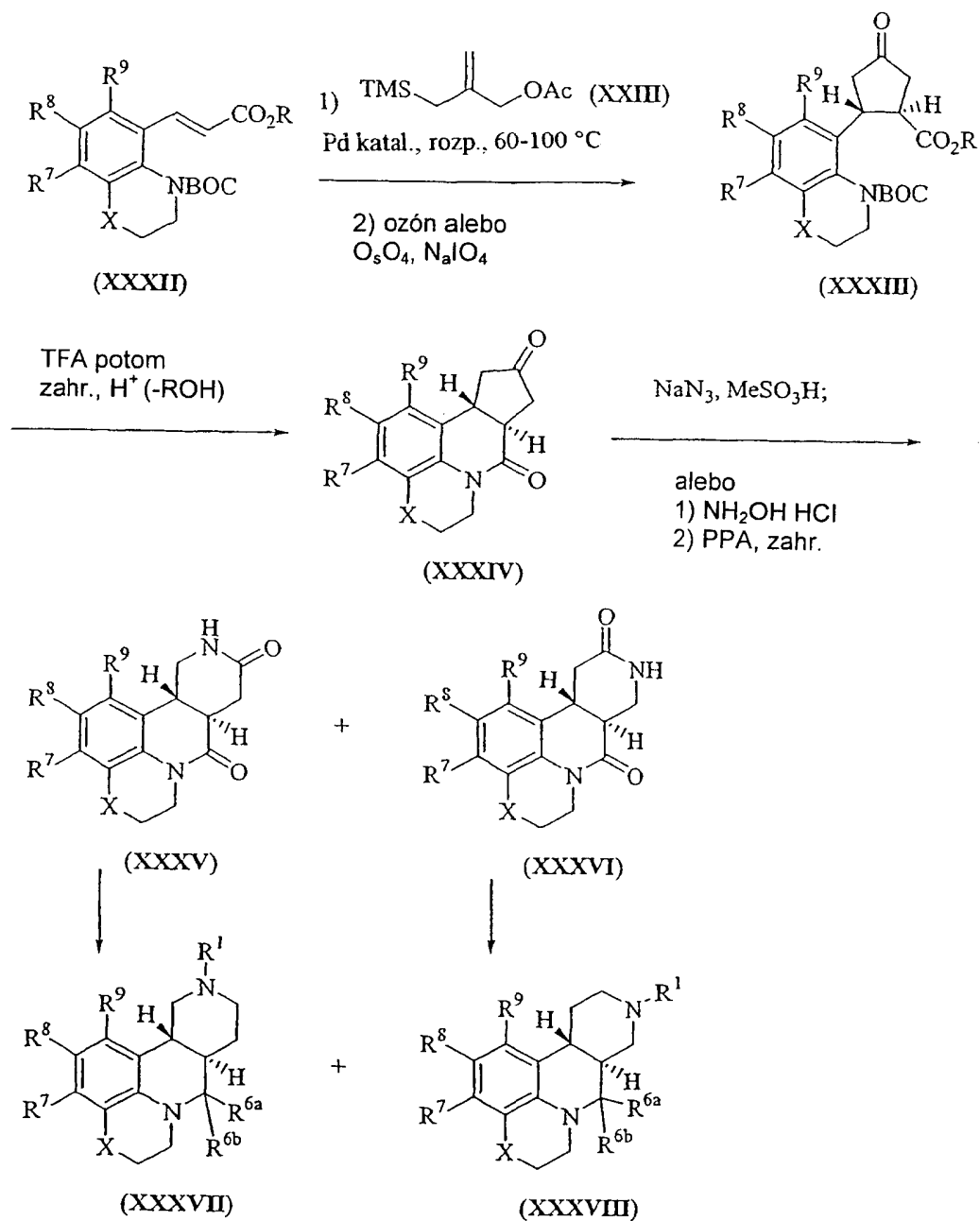


Schéma 8



Anilíny II, ktoré sa používajú ako východiskové látky pre zlúčeniny všeobecného vzorca I, sú ľahko dostupné mnohými spôsobmi známymi tomu, kto má skúsenosti v odbore prípravy organických zlúčenín. Mnohé z východiskových anilínov II sú tiež komerčne dostupné, hlavne pokiaľ sú substituenty R^7 , R^8 a R^9 atómy vodíka,

ako v prípade 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ($X = CH_2$). Niektoré spôsoby, ktoré možno použiť na prípravu anilínu II, sa opisujú v nasledujúcich schémach. Schéma 9 ukazuje spôsoby prípravy anilínu II, v ktorých X je O alebo S. Ľahko dostupné o-aminofenoly alebo tiofenoly XXXIX môžu byť O- alebo S-alkylované brómacetátom za prítomnosti bázy, ako je hydrid sodný alebo uhličitan draselný. Následné zahriatie poskytuje laktámy XL. Laktámy XL možno tiež pripraviť podobnými krokmi s použitím analogických o-nitrofenolov alebo tiofenolov ako východiskových látok a pridaním ďalšieho kroku redukcie nitroskupiny po kroku O- alebo S-alkylácie. Laktámy XL možno ľahko redukovať mnohými redukčnými prostriedkami, ako je borán, LAH, DIBAL atď. za získania anilínov II, v ktorých X je atóm kyslíka alebo atóm síry. Alternatívne poskytuje spracovanie α -halogénnitrobenzénov XLI 2-hydroxy- alebo 2-merkptoacetáty XLII za prítomnosti vhodnej bázy, ako je trietylamín alebo uhličitan draselný, nitroestery XLIII. Redukcia nitroskupiny mnohými spôsobmi, napríklad katalytickou hydrogenáciou na paládiovom katalyzátore alebo spracovaním chloridom cínatým, poskytuje anilín, ktorý buď samovoľne alebo zahriatím poskytuje laktámy XL. Redukcia laktámov, ako sa opisuje, potom poskytuje anilíny II, v ktorých X je atóm kyslíka alebo atóm síry.

Schéma 9

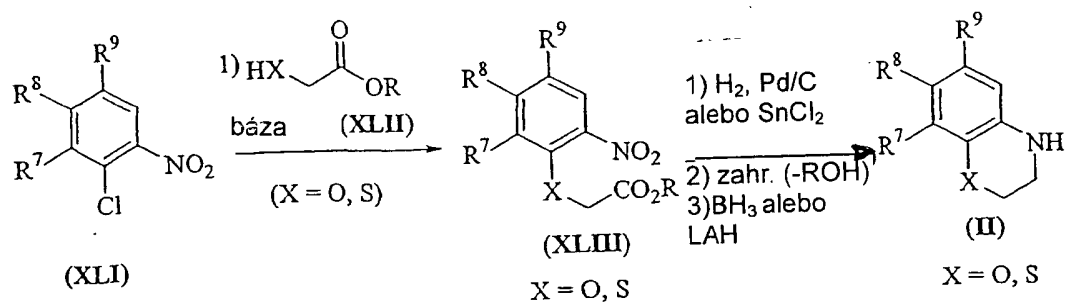
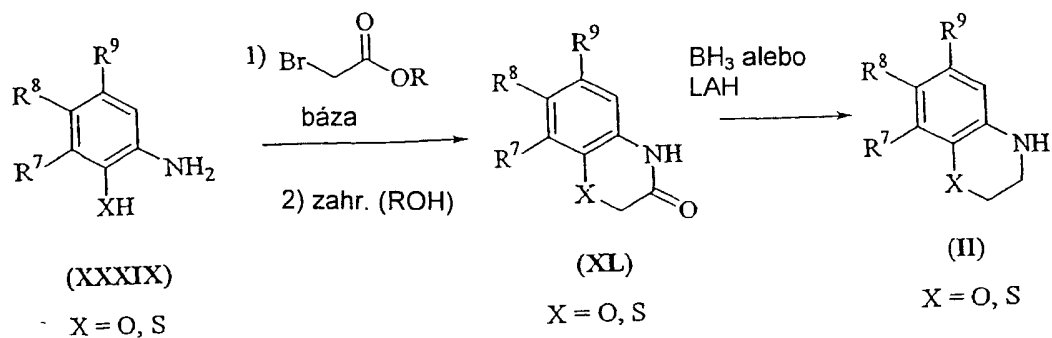
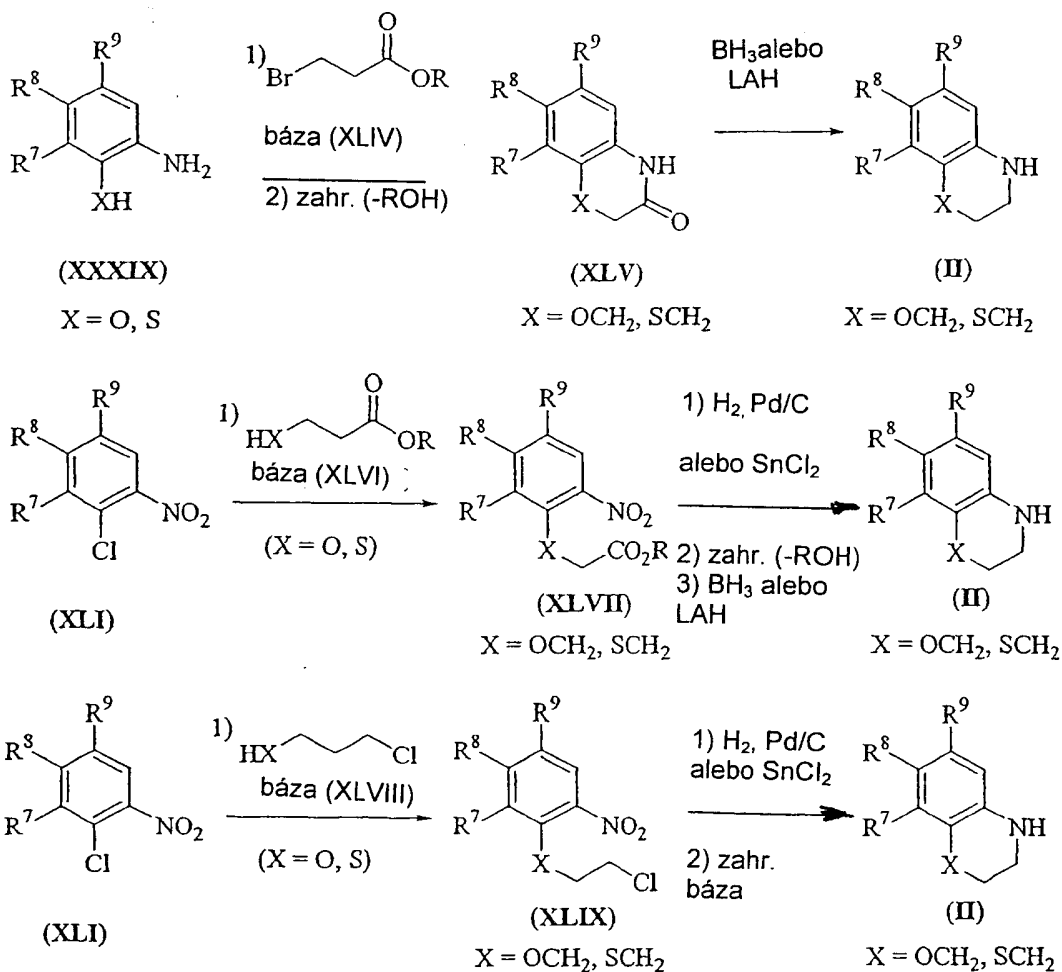


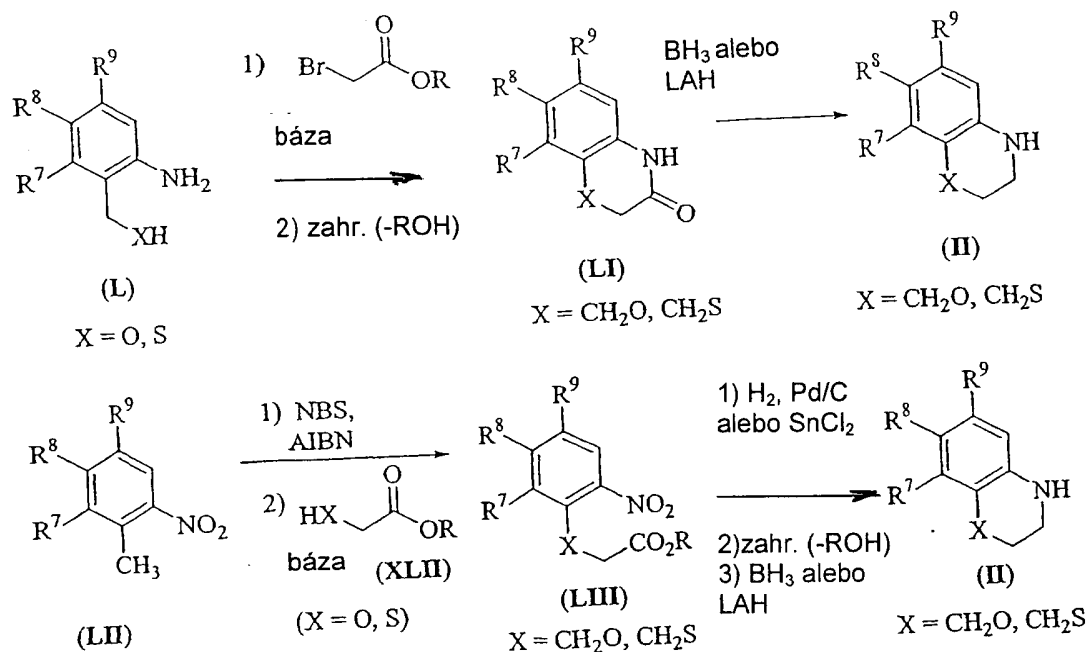
Schéma 10



Na prípravu anilínov II, v ktorých X je skupina OCH_2 alebo SCH_2 , možno použiť chemické reakcie veľmi podobné tým, ktoré sa opisujú v schéme 10. o-Aminofenoly alebo tiofenoly XXXIX môžu byť O- alebo S-alkylované brómpropionátom XLIV za prítomnosti bázy, ako je hydrid sodný alebo uhličitan draselný. Nasledujúce zahrievanie poskytuje sedemčlenné laktámy XLV. Laktámy XLV možno ľahko redukovať mnohými redukčnými prostriedkami, ako je borán, LAH, DIBAL atď. za získania anilínov II, v ktorých X je OCH_2 alebo SCH_2 . Alternatívne poskytuje spracovanie α -halogénnitrobenzénov XLI 3-hydroxy alebo 3-merkaptopropionátmi SLVI za prítomnosti vhodnej bázy, ako je trietylamín alebo uhličitan draselný, nitroestery XLVII. Redukcia nitroskupiny mnohými spôsobmi, napríklad katalytickou hydrogenáciou na paládiovom katalyzátore alebo spracovaním chloridom cínatým poskytuje anilín, ktorý buď samovoľne alebo zahriatím poskytuje laktámy XLV. Redukcia laktámov, ako sa opisuje, potom poskytuje anilíny II, v ktorých X je OCH_2 alebo SCH_2 . Alternatívne možno vytesniť XLI alkoholom alebo tiolom XLVIII za získania XLIX. Redukcia nitroskupiny s nasledujúcou intramolekulárnou N-alkyláciou za pôsobenia bázičných a/alebo tepelných podmienok poskytuje anilíny II, v ktorých X je OCH_2 alebo SCH_2 .

Anilíny II, v ktorých X je CH_2O alebo CH_2S , možno pripraviť podľa opisu v schéme 11. o-Aminobenzylalkoholy a benzylioly (L) možno získať spôsobmi známymi tomu, kto má skúsenosti v odbore, napríklad benzylalkoholy sa ľahko získajú redukciou príslušných derivátov antranilovej kyseliny. O- alebo S-alkylácia brómacetátmi za prítomnosti bázy, ako je hydrid sodný alebo kálium-terc-butoxid, poskytuje medziprodukt, ktorý sa môže pri zahriatí podrobiť kondenzácii s uzavretím kruhu za získania sedemčlenných laktámov LI. Redukcia laktámu, ako sa opisuje vyššie, poskytuje anilíny II, v ktorých X je CH_2O alebo CH_2S . Alternatívne poskytuje radikálna bromácia o-nitrotoluénov LII s následným vytesnením hydroxy- alebo merkptoacetátom XLII za bázičných podmienok nitroestery LIII. Redukcia nitroskupiny, kondenzácia s uzavretím kruhu a redukcia laktámu sa môže uskutočniť podľa opisu v predošlých schémach za získania anilínov II, v ktorých X je CH_2O alebo CH_2S .

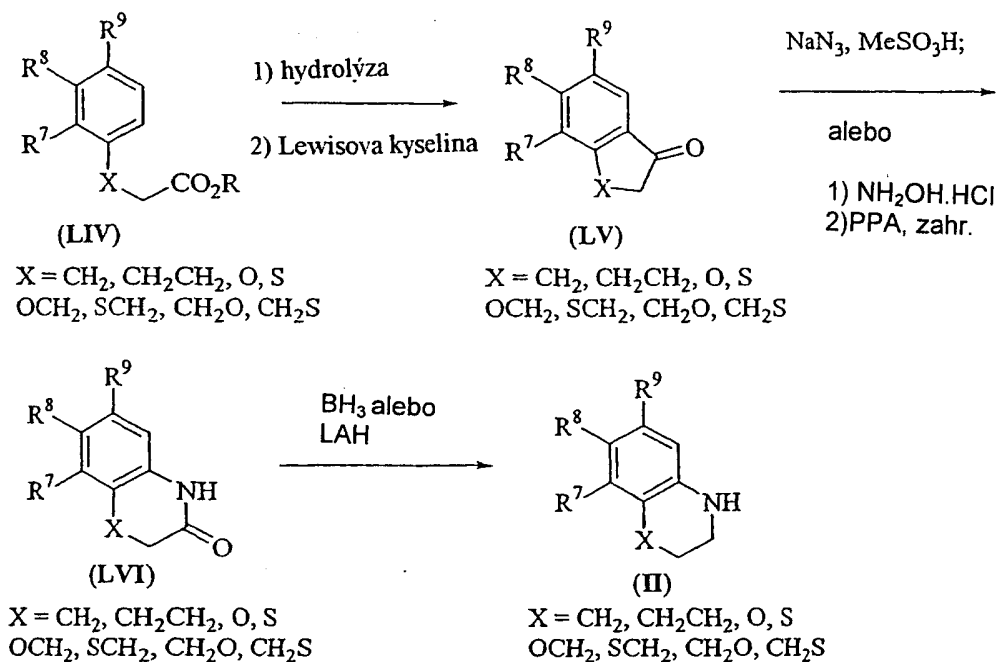
Schéma 11



Alternatívu spôsobu opísaného v schémach 9 až 11 opisuje schéma 12. Estery LIV možno pripraviť spôsobmi známymi tomu, kto má skúsenosti v odbore, vrátane niektorých zo spôsobov opísaných v schémach 9 až 11. Hydrolyza kyselinou poskytuje ester, ktorý pri reakcii za podmienok Friedel-Craftsovej acylácie (pozri Ed. G. A. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1964, diel 3, časti 1 a 2 alebo Chem. Rev., 1955, 229 alebo G. A. Olah, "Friedel-Crafts Chemistry", Wiley Interscience, New York, 1973, ohľadne rôznych podmienok a spôsobov), napríklad silnými Lewisovými kyselinami (chlorid hlinitý, chlorid železitý atď.), poskytuje cyklické ketóny LV. Zavedenie dusíkatej funkčnej skupiny možno uskutočniť niekoľkými spôsobmi. Napríklad Schmidov prešmyk (ako opisuje P. A. S. Smith, J. Am. Chem. Soc., 1948, 320) sa uskutoční spracovaním karbonylového derivátu LV nitridom sodným a kyselinou metánsulfónovou za získania laktámu LVI. Alternatívne možno túto transformáciu previesť za podmienok Hoffmannovho prešmyku (pozri napríklad S. Y. Dike, a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1991, 383) tvorbou oximového derivátu LV spracovaním hydroxylamín-hydrochloridom. Následný prešmyk na laktám sa účinne uskutoční zahrievaním v polyfosforečnej kyseline za

získania laktámu LVI. Redukciu laktámu LVI možno uskutočniť mnohými redukčnými prostriedkami, napríklad borán-tetrahydrofuránovým komplexom, LAH a podobne za získania anilínových medziproduktov II.

Schéma 12

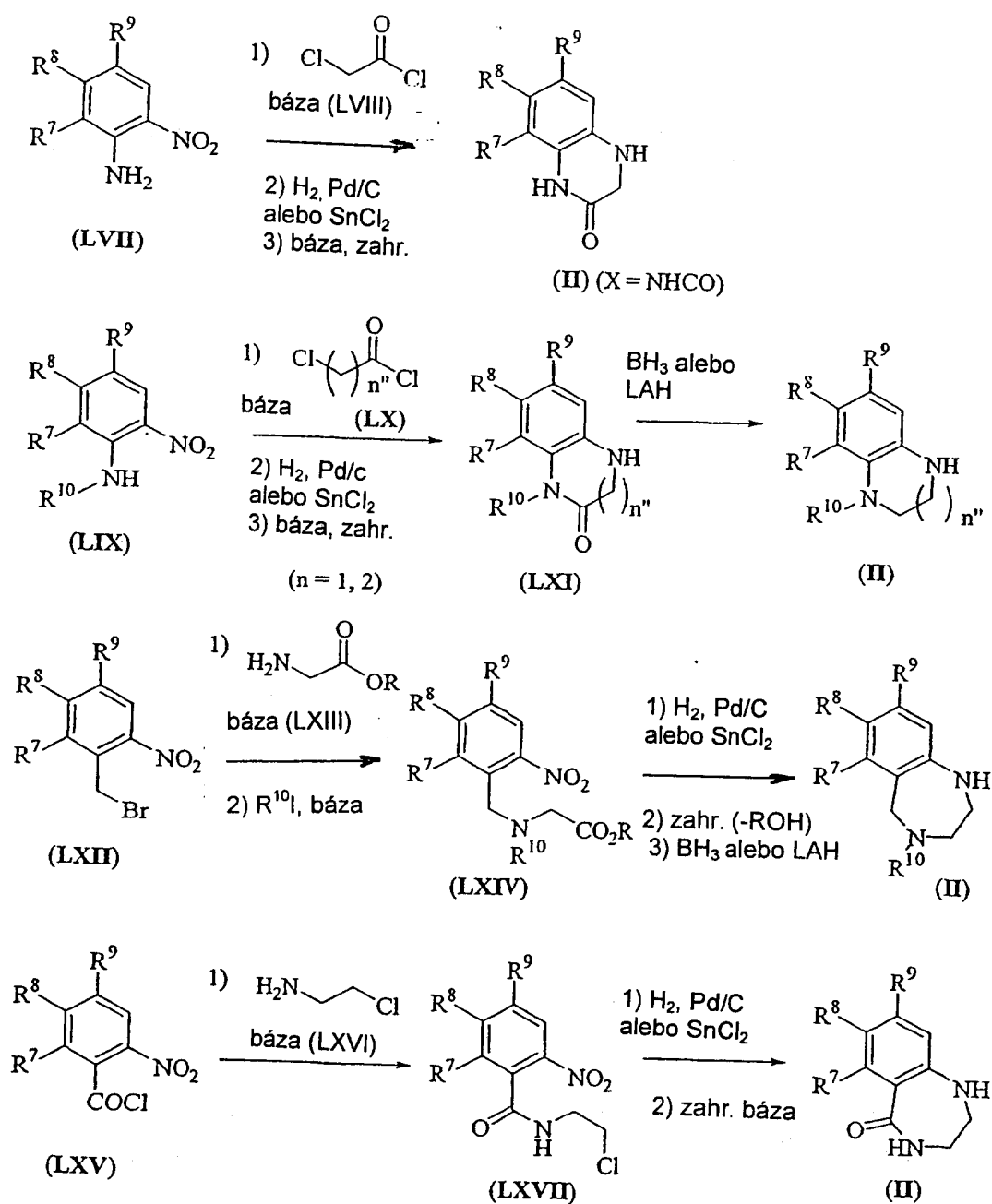


Príprava anilínov II, v ktorých X je NR^{10} , CH_2NR^{10} , $NR^{10}CH_2$, $CONH$ alebo $NHCO$ je znázornená v schéme 13. N-Acylácia ľahko dostupných o-nitroanilínov LVII chlóracetyl-chloridom LVIII za prítomnosti vhodnej bázy, ako je trietylamín, poskytuje amid. Redukcia nitroskupiny a uzavretie kruhu za bázických alebo tepelných podmienok poskytuje anilín II, v ktorom X je $NHCO$. o-Nitroanilíny LIX, ktoré možno odvodiť z N-alkylácie LVII alebo vytesnením o-fluór- alebo o-chlór-nitrobenzénu $R^{10}NH_2$ možno N-acylovať LX, kde n je 1 alebo 2. Redukcia nitroskupiny a uzavretie kruhu poskytuje amidy LXI. Redukcia amidu boránom alebo LAH potom poskytuje anilíny II, v ktorých X je $NR^{10}CH_2$ alebo NR^{10} . N-Alkylácia aminoesteru LXIII benzylbromidom LXII poskytuje benzylamínový medziprodukt. Alternatívne možno tento benzylamínový medziprodukt tiež získať redukčnou amináciou príslušného o-nitrobenzaldehydu pôsobením LXIII za prítomnosti kyseliny octovej a zdroja hydridu, ako je natriumkyanobórhydrid alebo natriumtriacetoxybórhydrid. N-Alkylácia pôsobením $R^{10}I$ a bázy alebo redukčná aminácia poskytuje LXIV. Redukcia

nitroskupiny a uzavretie kruhu poskytuje amid, ktorý možno redukovať boránom alebo LAH za získania anilínu II, v ktorom X je $\text{CH}_2\text{NR}^{10}$. N-Acylácia amínu LXVI chloridom kyseliny LXV chloridom kyseliny LXV za prítomnosti bázy, ako je trietylamín, poskytuje amid LXVII. Redukcia nitroskupiny a uzavretie kruhu poskytuje anilín II, v ktorom X je CONH.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca I s ďalšou rôznosťou funkčných skupín aromatického kruhu A tetracyklickej zlúčeniny je znázornená v nasledujúcich schémach. Ako ukazuje schéma 4, bromácia zlúčenín (LXVIII, $\text{R}^8 = \text{H}$) (v ktorých R^{6a} a R^{6b} všeobecného vzorca I sú atómy vodíka) pri ochrane amínu, napríklad chrániacimi skupinami Boc alebo CBZ, napríklad pôsobením NBS v dimetylformamide, poskytuje R^8 brómované deriváty LXIX. Tieto aktivované arylové deriváty LXIX pôsobia ako znamenité protiklady pre mnoho dôležitých syntetických transformácií.

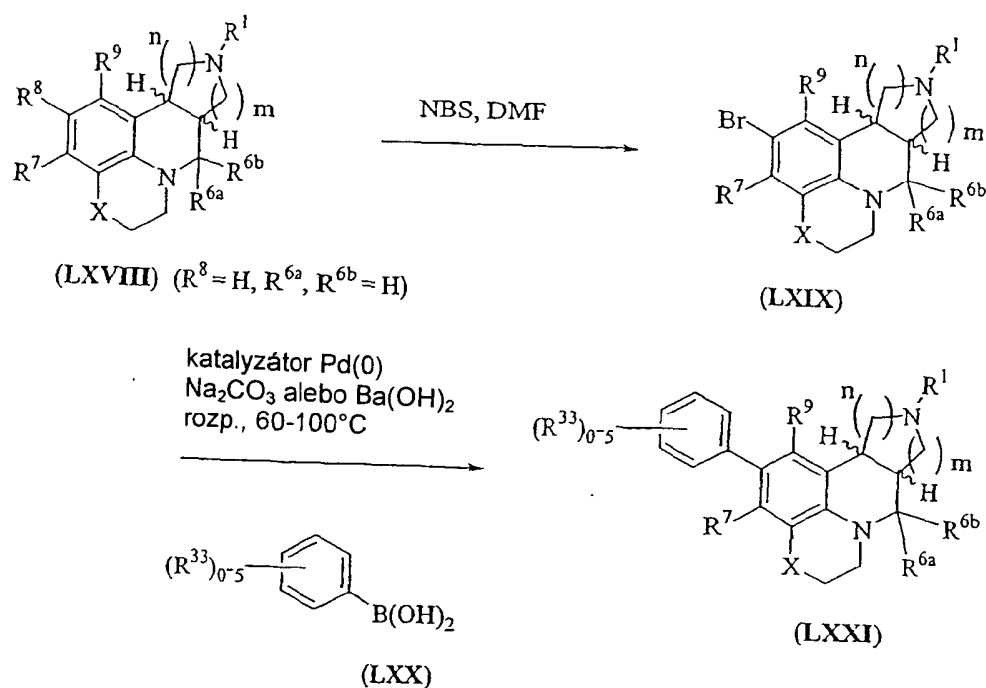
Schéma 13



Například biarylové spájanie sa uskutoční za podmienok Suzukiho spájania. Ohľadne prehľadu a hlavných odkazov na spájacie reakcie katalyzované paládiom pozri N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 2457. Jeden taký spôsob zahrňa

spracovanie arylbromidu LXIX arylborónovou kyselinou obsahujúcou funkčnú skupinu LXX za prítomnosti katalytických zložiek Pd(0), ako je Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ a vhodného ligandu, ako je trifenylfosfin, trifenylarzín atď. alebo iného katalyzátora Pd(0) a bázy, ako je uhličitan sodný, uhličitan bárnatý alebo trietylamin vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, toluén, tetrahydrofurán, dimetoxetán alebo podobne za získania biarylových derivátov LXXI.

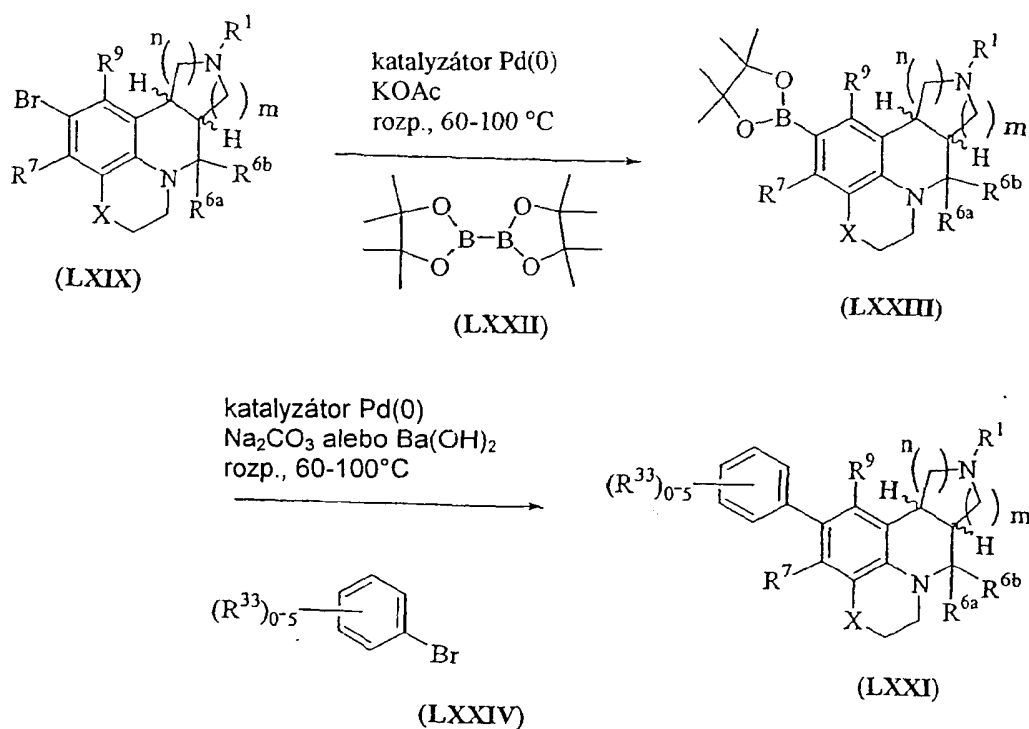
Schéma 14



Alternatívne umožňuje tvorba borónového esteru (to jest LXVIII, R⁸ = B(OR)₂) z bromidového derivátu LXIX väčšiu diverzitu pri následnom spájaní tejto borónovej kyseliny s komerčne dostupnými halogénaromatickými derivátmi v podobnom spôsobe Suzukiho spájania, ako sa opisuje vyššie, na získanie zlúčenín LXXI. Jeden

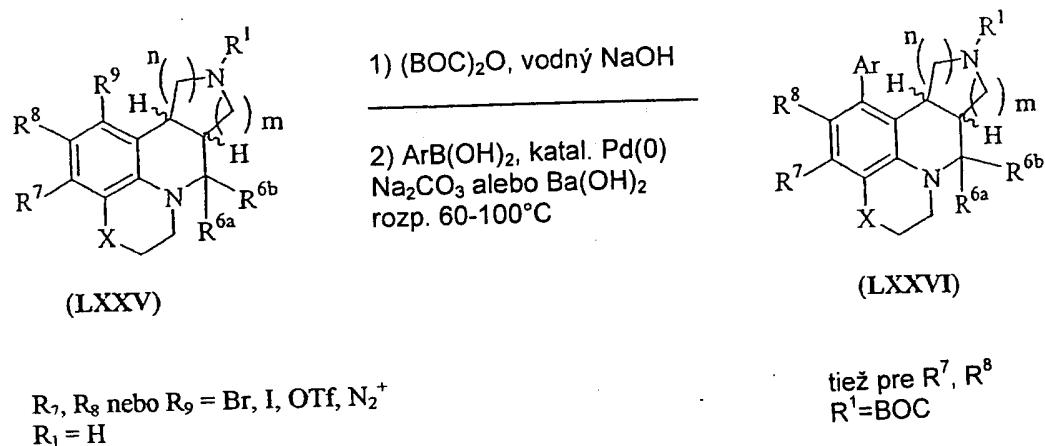
takýto spôsob ukazuje schéma 15. Spracovanie bromidov LXIX paládiovým katalyzátorom, ako je $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ alebo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ vo vhodnej báze, preferovanou bázou je octan draselný, za prítomnosti diborónpinakolesteru LXXII poskytuje arylborónový ester LXXIII. Tento borónový ester sa môže podrobiť Suzukiho spájaniu priamo širokým radom komerčne dostupných arylbromidov LXXIV za obvyklých Suzukiho podmienok, ako opisuje schéma 13, za získania biarylových zlúčenín LXXI.

Schéma 15



Podobne biarylové spájanie derivátov LXXV znázorňuje schéma 16. Ochrana amínovej funkčnej skupiny sa musí uskutočniť pokiaľ $R^1 = \text{H}$ (pozri Greene a kol. ohľadne ochrany amínov). To sa ľahko uskutoční napríklad spracovaním derivátov LXXV $(\text{BOC})_2\text{O}$ vo vodnom hydroxide sodnom a dioxáne. Následné Suzukiho spájanie množstvom arylborónových kyselín sa uskutoční podľa opisu vyššie v schéme 14 za získania biarylových aduktov LXXVI. Tento spôsob možno odporučiť pre R^7 , R^8 a R^9 bromid, jodid, trifláty a/alebo diazoderiváty (pozri N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 2457, ohľadne prehľadu arylových spájaní).

Schéma 16

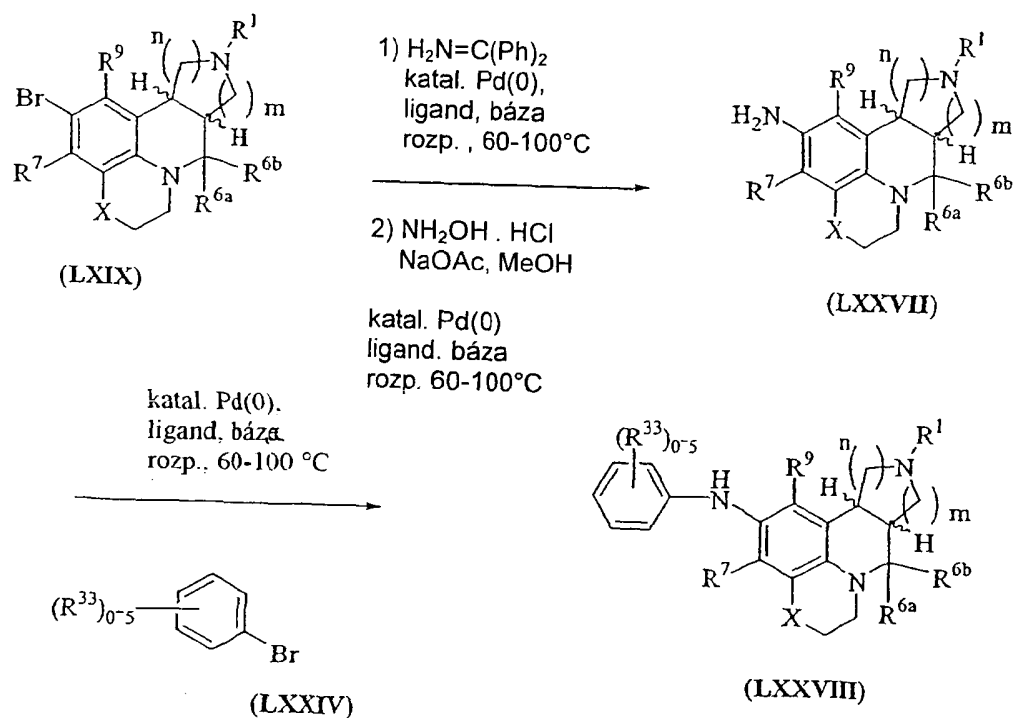


Navyše existuje široké rozmedzie spôsobov pre tvorbu funkčných skupín halogénaromatických, arýldiazóniových a arýltriflátových zlúčenín. Tieto spôsoby sú dobre známe tomu, kto má skúsenosti v odbore a opisujú ich napríklad S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, 263, S. L. Buchwald a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 9722, J. K. Stille a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 7500. Medzi tieto spôsoby patrí biarylové spájanie, alkylácia, acylácia, aminácia a amidácia. Schopnosť paládiom katalyzovanej funkcionalizácie aromatických jadier sa hlboko skúmala v poslednom desaťročí. Znameníť prehľad v tejto oblasti podáva J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, New York, 1995.

Jeden taký príklad opisuje schéma 17, kde sa aromatický kruh A všeobecného vzorca I substituuje arýlaminoskupinou. Spracovanie bromidu LXIX benzofenónimínom za prítomnosti katalyzátora paládium(0), ako je Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄ alebo Pd(PPh₃)₂Cl₂ a vhodného ligandu, ako je BINAP alebo trifenyľfosfín, a bázy, ako je NaOtBu, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, toluén, tetrahydrofurán, dimetoxyetán alebo podobne, poskytuje imín, v ktorom sa dusík pripája k aromatickému kruhu. Hydrolýza tohto imínu, napríklad hydroxylamínom a octanom sodným v metanole, poskytuje anilín LXXVII. Tento anilín LXXVII možno spracovať radom komerčne dostupných arýlbromidov LXXIV za prítomnosti

paládiového katalyzátora, ako je $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ alebo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, a vhodného ligandu, ako je BINAP alebo trifenylfosfín, a bázy, ako je natrium-terc-butoxid, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, toluén, tetrahydrofurán, dimetoxetán alebo podobne, za získania biarylanilínu LXVIII. Analogicky schéme 16 možno chemické reakcie opísané v schéme 17 tiež použiť na analógy LXIX, v ktorých skupiny R^7 a R^9 sú atóm brómu, atóm jódu, OTf atď., za získania analógov LXXVIII, v ktorých je arylaminoskupina v polohe R^7 alebo R^9 .

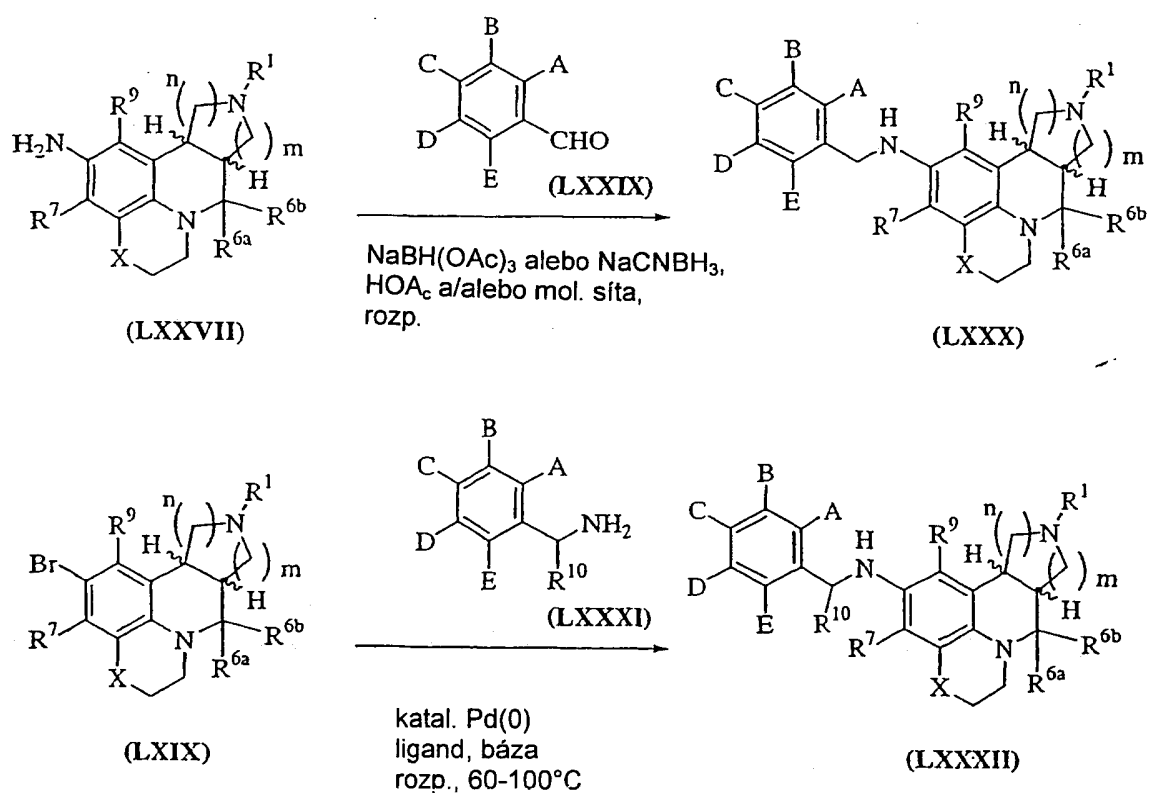
Schéma 17



Ďalší príklad ukazuje schéma 18. Spracovanie anilínu LXXVII príslušným benzaldehydom LXXIX za prítomnosti vhodného redukčného prostriedku, ako je natriumtriacetoxybórhydrid alebo natriumkyanobórhydrid a za všeobecne mierne kyslých podmienok, ako je tomu za prítomnosti kyseliny octovej, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je 1,2-dichlóretán, tetrahydrofurán, metanol alebo acetonitril, poskytuje benzylamínové analógy LXXX. Alternatívny spôsob prípravy benzylamínov LXXX alebo α -substituovaných benzylamínov LXXXII vychádza z bromidov LXIX. Spracovanie bromidu LXIX benzylamínmi L, ktoré môžu byť chirálne, pokiaľ R^{10} je príslušná skupina, ako je alkylová skupina, za prítomnosti paládiového katalyzátora, ako je $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ alebo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, a vhodného ligandu, ako je BINAP

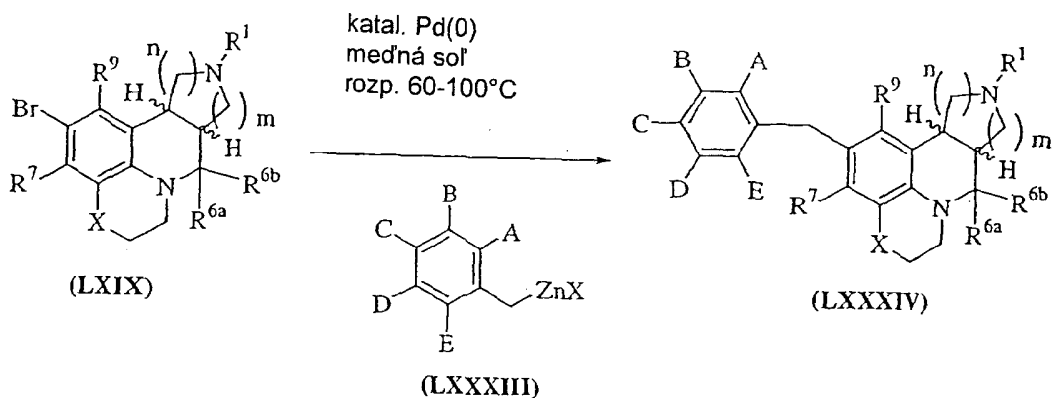
alebo trifenyľfosfín, a bázy, ako je natrium-terc-butoxid alebo uhľičitan sodný, za prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ako je dimetylformamid, toluén, tetrahydrofurán, dimetoxetán alebo podobne, poskytuje benzylamíny LXXXII. Analogicky predchádzajúcim schémam možno chemické reakcie opísané v schéme 18 tiež použiť pre analógy LXXVII alebo LXIX, v ktorých skupiny R^7 alebo R^9 sú aminoskupina, atóm brómu, atóm jódu, OTf atď., za získania analógov LXXX alebo LXXXII, v ktorých je benzylaminoskupina v polohe R^7 alebo R^9 .

Schéma 18



Ďalší príklad ukazuje schéma 19. Spracovanie bromidov LXIX príslušným benzylzinočnatým prostriedkom LXXXIII, ktorý možno získať zo zodpovedajúceho benzylhalidu za prítomnosti paládiového katalyzátora, ako je $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ alebo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, a za prítomnosti alebo bez prítomnosti mednej soli poskytuje deriváty LXXXIV, v ktorých R^8 je benzylová skupina (pozri P. Knochel a kol., Chem. Rev., 93, 2117, (1993) a A. Weichert a kol., Syn. Lett. 1996, 473). Tieto chemické reakcie možno tiež rozšíriť tak, aby zahrňovali rôzne alkylzinočnaté a cykloalkylzinočnaté činidlá, ktoré možno získať zo zodpovedajúcich alkylhalidov a cykloalkylhalidov. Analogicky predchádzajúcim schémam možno tiež použiť chemické reakcie opísané v schéme 19 pre analógy LXIX, v ktorých skupiny R^7 a R^9 sú atóm brómu, atóm jódu, OTf atď., za získania analógov LXXXIV, v ktorých je benzylová alebo alkylová alebo cykloalkylová skupina v polohe R^7 alebo R^9 .

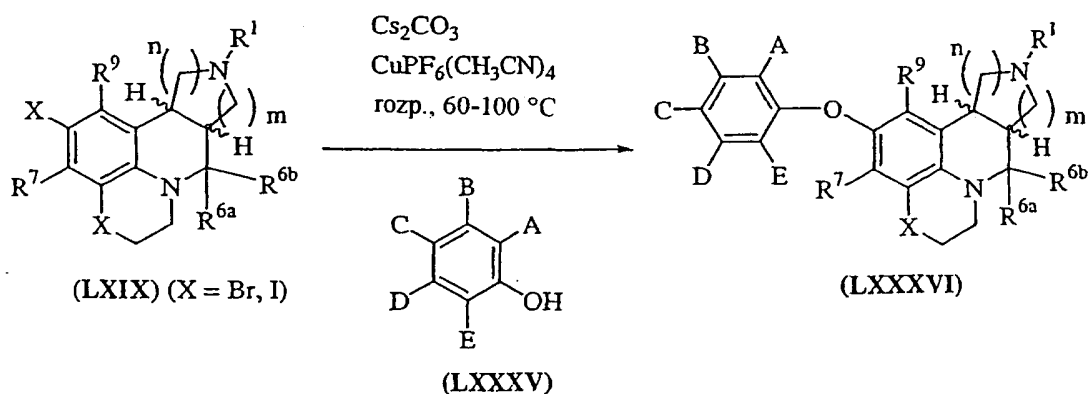
Schéma 19



Ďalší príklad ukazuje schéma 20. Zlúčeniny LXIX, v ktorých je X atóm brómu alebo prednostne atóm jódu, možno spracovať rôznymi fenolmi LXXXV za prítomnosti bázy, ako je uhličitan cézny a medného katalyzátora, ako je $\text{CuPF}_6(\text{CH}_3\text{CN})_4$ za zvýšenej teploty za získania biaryléterov LXXXIV (pozri J. S. Sawyer, Tetrahedron, 56, 5045 (2000)). Analogicky predchádzajúcim schémam možno tiež použiť chemické reakcie opísané v schéme 20 pre analógy LXIX,

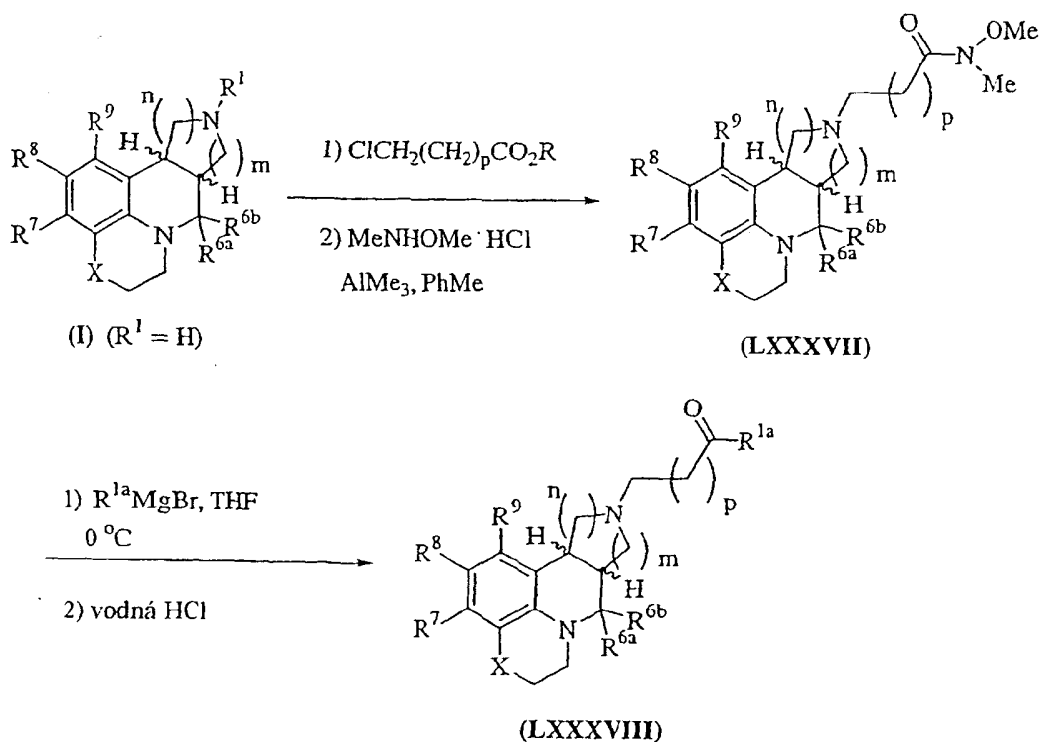
v ktorých skupiny R^7 alebo R^8 sú atóm brómu, atóm jódu, OTf atď., za získania analógov LXXXVI, v ktorých je aryloxyskupina v polohe R^7 alebo R^9 .

Schéma 20



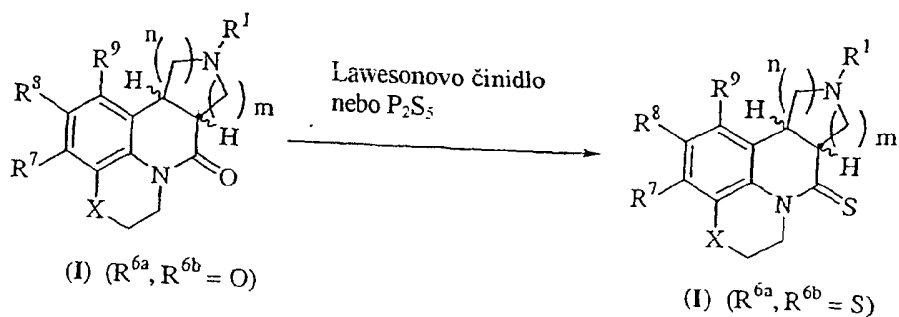
Zlúčeniny všeobecného vzorca I so substituovanými vedľajšími reťazcami R^1 možno pripraviť podľa opisu v schéme 21. Alkylácia derivátov (I, $R^1 = \text{H}$) halogénalkylesterom, ako je $\text{ClCH}_2(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{Me}$, za prítomnosti jodidu sodného alebo jodidu draselného a bázy, ako je uhličitan draselný, uhličitan sodný alebo podobne, v dioxáne alebo tetrahydrofuráne alebo inom takom rozpúšťadle za zahrievania (pozri R. A. Glennon a kol., *Med. Chem. Res.*, 1996, 197) poskytuje R^1 alkylované estery. Následná tvorba aktivovaných amidov LXXXVII sa uskutoční spracovaním esteru N,O-dimetylhydroxylamín-hydrochloridom a niektorou Lewisovou kyselinou, ako je trimetylalumínium alebo trietylalumínium v toluéne (pozri napríklad J. M. C. Golec a kol., *Tetrahedron*, 1994, 809), pri teplote 0°C . Spracovanie amidu LXXXVII mnohými organokovovými činidlami, ako sú Grignardové činidlá $R^1\text{MgBr}$, alkyl- a aryllitiové činidlá, atď. (pozri M. P. Sibi a kol., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 1941 a všeobecnejšie H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA., 1972) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, éter atď. pri nízkych teplotách poskytuje substituované ketóny LXXXVIII.

Schéma 21



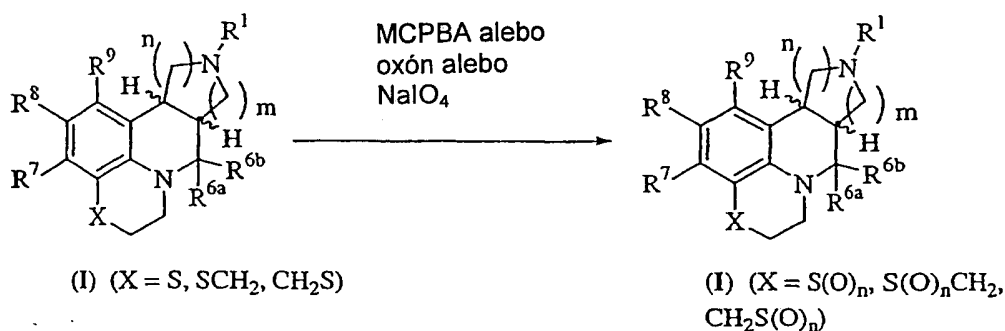
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú S, možno pripraviť podľa opisu v schéme 22. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú O, sa spracujú Lawesonovým činidlom alebo sulfidom fosforečným za získania tiolaktámov I, v ktorých R^{6a} a R^{6b} spolu tvoria S.

Schéma 22



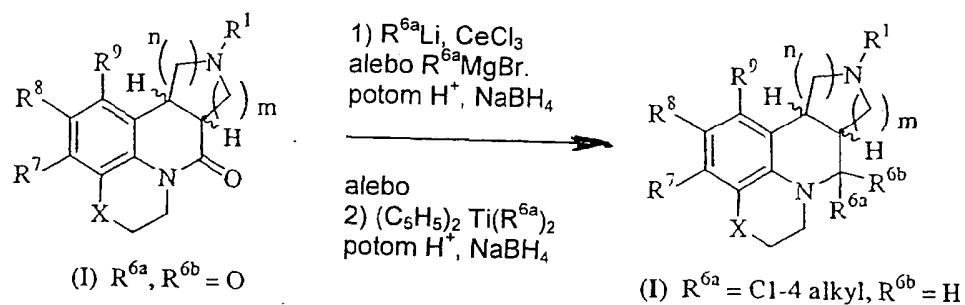
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých X je $S(O)_n$, $S(O)_nCH_2$ a $CH_2S(O)_n$ sa pripravujú podľa schémy 23. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých $X = S$, SCH_2 a CH_2S možno ľahko oxidovať mnohými oxidačnými prostriedkami, ako je MCPBA, oxón a jodistan sodný. V závislosti od počtu ekvivalentov oxidačného činidla možno tiež reakciu meniť za získania zlúčenín I, v ktorých X je $S(O)_n$, $S(O)_nCH_2$ a $CH_2S(O)_n$, kde $n = 1$ (sulfoxid) alebo $n = 2$ (sulfón).

Schéma 23



Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^{6a} je C_{1-4} alkylová skupina a R^{6b} je atóm vodíka, možno pripraviť podľa schémy 24. Spracovanie zlúčeniny I, v ktorej R^{6a} a R^{6b} spolu tvoria karbonylovú skupinu, príslušným alkylceritým činidlom, ktoré sa pripraví *in situ* zo zodpovedajúceho alkyllítiového činidla alebo príslušného alkylového Grignardovho činidla, s nasledujúcou redukciou medziproduktu za kyslých podmienok bórhydridovým činidlom, ako je natriumbórhydrid, poskytuje zlúčeniny I, v ktorých R^{6a} je C_{1-4} alkylová skupina a R^{6b} je atóm vodíka (pozri S. Nukui a kol., J. Org. Chem., 1995, 60, 398 a J. Aube a kol., Heterocycles, 35, 1141 (1993). Alternatívne spracovanie I, kde R^{6a} a R^{6b} spolu predstavujú karbonylovú skupinu, príslušným dialkyltitanocénom (pozri N. A. Petasis a kol., Tetrahedron Lett., 36, 2393 (1995) a citácia v tejto práci) poskytujú aminoolefín, ktorý možno redukovať natriumbórhydridom za kyslých podmienok za získania zlúčenín I, v ktorých R^{6a} je C_{1-4} alkylová skupina a R^{6b} je atóm vodíka.

Schéma 24

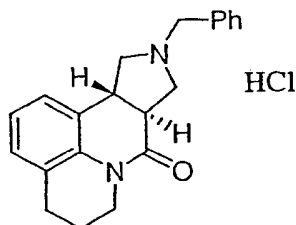


Príklady uskutočnenia vynálezu

Podrobné spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I sa znázorňujú nasledujúcimi príkladmi. Je však potrebné si uvedomiť, že sa tento vynález neobmedzuje na konkrétne podrobnosti týchto príkladov. Tieto príklady majú znázorňovať obsah tohto vynálezu, ale nezamýšľajú sa tak, že by tento jeho obsah obmedzovali.

Príklad 1

Hydrochlorid (±)-trans-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu



Časť A

terc-Butyl-3,4-dihydro-1(2H)-chinolínkarboxylát

K roztoku 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu (20,0 g, 0,15 mol) v 300 ml metylénchloridu sa pri teplote okolia pridá di-terc-butyl-dikarbonát (36,0 g, 0,165 mol) a trietylamín (23,0 ml, 0,165 mol). Výsledná zmes sa mieša pri teplote 42 °C počas 24 h. Reakčná zmes sa nechá vychladnúť na teplotu okolia a metylénchlorid sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje 10 % vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 8:1) za získania 25,4 g (72 %) zlúčeniny podľa nadpisu vo forme olejovitej kvapaliny.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,66 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,15 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,00 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,78 (zdanl. t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 1,94 (zdanl. kvintet, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,54 (s, 9H).

Časť B

terc-Butyl-8-formyl-3,4-dihydro-1(2H)-chinolínkarboxylát

K roztoku terc-butyl-3,4-dihydro-1(2H)-chinolínkarboxylátu (10,3 g, 44,1 mmol) v 200 ml dietyléteru sa pri teplote -78 °C pridá N,N,N',N'-tetrametyletyléndiamín (7,98 ml, 52,9 mmol) a potom sek-butyllítium (40,7 ml 1,3 M roztoku v cyklohexáne, 52,9

mmol) po kvapkách z oddeľovacieho lievika. Zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 1 h a v priebehu tohto času sa tvorí zrazenina. Po kvapkách sa pridáva N,N-dimetylformamid (5,1 ml, 66,1 mmol) v 10 ml dietyléteru a výsledná zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 1 h a v priebehu tohto času zrazenina z veľkej časti vymizne. Reakcia sa ukončí prídavkom 25 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a zmes sa zriedi vodou a etylacetátom. Organické podiely sa premyjú 10 % vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 5:1) za získania 5,7 g (50 %) zlúčeniny podľa nadpisu vo forme svetložltej tuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,98 (široký s, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,21 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,50-4,30 (veľmi široký m, 1H), 3,30-3,10 (veľmi široký m, 1H), 2,86 (zdanl. t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,06-1,95 (široký m, 2H), 1,44 (široký s, 9H).

Časť C

terc-Butyl-8-[(1E)-3-etoxy-3-oxo-1-propenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylát

Hydrid sodný (0,50 g 60 % disperzie v minerálnom oleji, 12,6 mmol) sa premyje 10 ml hexánu a suspenduje v 30 ml tetrahydrofuránu. K tejto suspenzii sa pridá trietyl-fosfonoacetát (2,52 ml, 12,6 mmol) a výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 30 min a v priebehu tohto času sa dosiahne homogenizácia roztoku. K tomuto roztoku sa pridá terc-butyl-8-formyl-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylát (3,0 g, 11,5 mmol) v 10 ml tetrahydrofuránu a výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h. Reakčná zmes sa zriedi vodou a extrahuje etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú vrstvou silikagélu a odparia vo vákuu za získania 3,7 g (97 %) zlúčeniny podľa nadpisu, ktorá sa použije bez purifikácie.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 4,50-4,35 (široký m, 1H), 4,27 (dq, 2H, $J = 7,2, 2,4$ Hz), 3,15-3,00 (široký s, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,22-2,10 (široký m, 1H), 1,89-1,78 (široký s, 1H), 1,39 (široký s, 9H), 1,33 (t, 3H).

Časť D

(±)-trans-terc-Butyl-8-[1-benzyl-4-(etoxykarbonyl)-3-pyrolidinyl]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylát

K roztoku terc-butyl-8-[(1E)-3-etoxy-3-oxo-1-propenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylátu (2,55 g, 7,7 mmol) v 50 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá N-(metoxymetyl)-N-(trimetylsilylmetyl)benzylamín (4,6 g, 19,3 mmol) a kyselina trifluóroctová (0,24 mol, 3,1 mmol). Chladiaci kúpeľ sa odstráni a roztok sa nechá miešať pri teplote okolia počas 24 h. Metylénchlorid sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 5:1) za získania 3,0 g (83 %) zlúčeniny podľa nadpisu vo forme olejovitej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 465,3 (M+H)⁺.

Časť E

Hydrochlorid (±)-trans-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrulo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu

K roztoku (±)-trans-10-terc-butyl-8-[1-benzyl-4-(etoxykarbonyl)-3-pyrolidinyl]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylátu (0,40 g, 0,86 mmol) v 20 ml metylénchloridu sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa nechá miešať pri teplote miestnosti počas 2 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa vyberie etylacetátom, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu za získania 0,30 g olejovitej kvapaliny. Tento zvyšok (0,30 g, 0,82 mmol) sa rozpustí v 20 ml absolútneho etanolu a potom sa pridá monohydrát kyseliny p-toluénsulfónovej (173 mg, 0,91 mmol) a roztok sa mieša pri teplote 80 °C počas 1 h. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, zriedi etylacetátom, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí vo vákuu za získania 0,22 g olejovitej kvapaliny. Podiel tejto látky (35 mg, 0,11 mmol) sa rozpustí v 5 ml éteru a potom sa pridá 2M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,055 ml, 0,11 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá

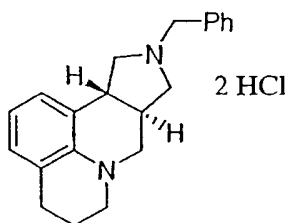
látka. Rozpúšťadlo sa dekantuje a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 30 mg (77 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 1 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmso}$) δ 11,8-11,6 (široký m, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,57-4,43 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 319,3 (M+H) $^+$.

Príklad 2

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-trans-10-benzyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



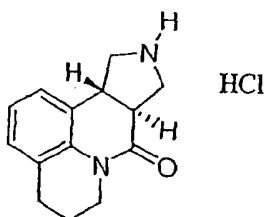
K roztoku ($\pm$)-trans-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu z príkladu 1, časť E, (120 mg, 0,38 mmol) v 5 ml tetrahydrofuránu sa pridá borán-tetrahydrofuránový komplex (1,13 ml 1,0 M roztoku boránu v tetrahydrofuráne, 1,13 mmol) a výsledný roztok sa mieša pri teplote okolia počas 24 h. Reakcia sa ukončí prídavkom 10 ml metanolu a zmes sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Frakcie obsahujúce produkt sa spoja, odparia a rozdelia medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia vo vákuu. Zvyšok (45 mg, 0,15 mmol) sa rozpustí v éteri a pridá sa 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,15 ml, 0,30 mmol). Rozpúšťadlo sa dekantuje a zostávajúca tuhá látka sa tritureuje dvakrát s éterom a

premyje vo vákuu za získania 20 mg (36 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 2 vo forme šedobieleho prášku.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 305,3 (M+H)⁺.

Príklad 3

Hydrochlorid (±)-trans-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-8(8aH)-ónu

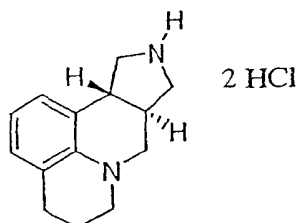


K roztoku (±)-trans-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu z príkladu 1, časť E, (1,2 g, 3,8 mmol) v 20 ml toluénu sa pridá 1-chlóretyl-chlórmravčan (0,81 ml, 7,53 mmol) a výsledný roztok sa mieša pri teplote 110 °C počas 3 h. Reakčná zmes sa ochladí a toluén sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyberie 20 ml metanolu a mieša pri teplote 65 °C počas 1 h. Reakčná zmes sa ochladí a metanol sa odparí za zníženého tlaku. Podiel zvyšku (50 mg, 0,19 mol) sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa chloridom draselným a odparia vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v éteri a pridá sa 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,095 ml, 0,19 mmol). Rozpúšťadlo sa dekantuje a zostávajúca tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 25 mg (50 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 3 vo forme šedobieleho prášku.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 270,3 (M+H+CH₃CN)⁺.

Príklad 4

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-trans-5,6,8,8a,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



Časť A

($\pm$)-trans-terc-Butyl-8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

K roztoku hydrochloridu ($\pm$)-trans-5,6,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu, (0,51 g, 1,92 mmol) v 20 ml metylénchloridu sa pridá di-terc-butyl-dikarbonát (0,50 g, 2,3 mmol) a trietylamin (0,59 ml, 4,2 mmol). Výsledná zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 4 h a metylénchlorid sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje 10 % vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu za získania 0,62 g (98 %) zlúčeniny podľa nadpisu vo forme olejovitej kvapaliny, ktorá sa použije bez purifikácie.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,07 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,90-3,00 (m, 1H), 3,57-3,39 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 3H), 1,95 (zdanl. kvintet, 2H), 1,52 (s, 9H).

Časť B

($\pm$)-trans-terc-Butyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

K roztoku ($\pm$)-trans-terc-butyl-8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]chinolín-10(8H)-karboxylátu (0,62 g, 1,89 mmol) v 20 ml tetrahydrofuránu sa pridá borán-tetrahydrofuránový komplex (9,4 ml, 1,0 M roztoku boránu v tetrahydrofuráne, 9,4 mmol) a výsledný roztok sa mieša pri teplote okolia počas 24

h. Pridá sa 10 ml metanolu a zmes sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje 10 % vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania 0,5 g (85 %) zlúčeniny podľa nadpisu, ktorá sa použije bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 315,3 (M+H)⁺.

Časť C

bis-Hydrochlorid (±)-trans-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo-[3,4-c]chinolínu

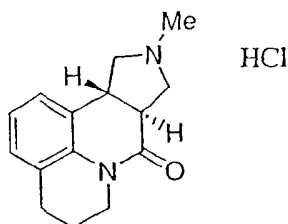
K roztoku (±)-trans-terc-butyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (240 mg, 0,76 mmol) v 6 ml metylénchloridu sa pridá 1 ml kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 h a potom sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia uhličitanom draselným a odparia vo vákuu za získania 160 mg (98 %) olejovitej kvapaliny. Podiel tohto zvyšku (80 mg, 0,37 mmol) sa rozpustí v 1 ml absolútneho etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,37 ml, 0,75 mmol) a z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší vo vákuu za získania 50 mg (47 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 4 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (d6-dmso) δ 9,4 (široký s, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,38 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,38-3,10 (m, 5H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 215,4 (M+H)⁺.

Príklad 5

Hydrochlorid (±)-trans-10-metyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo-[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu



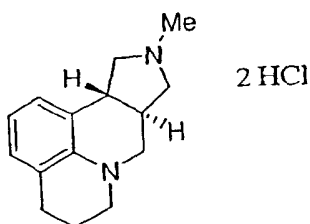
K roztoku ($\pm$)-trans-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-8(8aH)-ónu, hydrochloridu z príkladu 3, (200 mg, 0,76 mmol) v 5 ml 1,2-dichlórmétánu sa pridá 37 % vodný roztok formaldehydu (0,065 ml, 0,76 mmol) a nátriumtriacetoxibórhydrid (260 mg, 1,22 mmol). Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa pridá voda. Zmes sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia sa vo vákuu. Podiel zvyšku (50 mg, 0,21 mmol) sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,105 ml, 0,21 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 25 mg (43 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 5 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmso}$) δ 7,12 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,99 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,81-2,70 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 243,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 6

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-trans-10-metyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



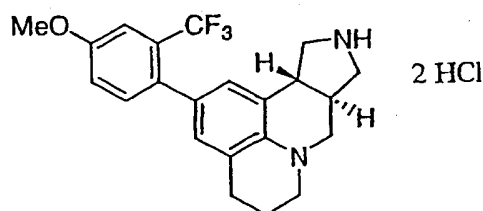
K roztoku ($\pm$)-trans-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu z príkladu 4 (95 mg, 0,44 mmol) v 5 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá 37 % vodný roztok formaldehydu (0,043 mg, 0,53 mmol), natrium-triacetoxybórhydrid (168 mg, 0,79 mmol) a ľadová kyselina octová (0,027 ml, 0,48 mmol). Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa reakcia ukončí pridaním vody. Zmes sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,44 ml, 0,88 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 35 mg (27 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 6 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dms}$) δ 11,22 (široký s, 1H), 6,76 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,57 (dd, 1H, $J = 7,3, 12,5$ Hz), 6,38 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,42-3,18 (m, 5H), 2,98-2,80 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 229,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 7

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-trans-2-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)-fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



Časť A

($\pm$)-trans-terc-Butyl-5,6,8a,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-10(8H)-karboxylát

K roztoku ($\pm$)-trans-terc-butyl-5,6,8a,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 4, časť B (220 mg, 0,70 mmol) v 5 ml N,N-dimetylformamidu pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá N-brómsukcínimid (137 mg, 0,77 mmol). Výsledný roztok sa nechá miešať pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 1 h a potom sa zriedi etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú sa vrstvou silikagélu a odparia sa vo vákuu za získania 150 mg (56 %) zlúčeniny podľa nadpisu, ktorá sa použije bez purifikácie.

Časť B

($\pm$)-trans-terc-Butyl-2-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8a,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

K roztoku ($\pm$)-trans-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (150 mg, 0,38 mmol) v 8 ml 1,2-dimetoxyetánu a 2 ml vody sa pridá 4-metoxy-2-(trifluórmetyl)-fenylborónová kyselina (125 mg, 0,57 mmol) a oktahydrát hydroxidu bárnateho (240 mg, 0,76 mmol). Zmes sa zbaví kyslíka prúdom dusíka v priebehu 15 min a potom sa pridá tetrakis-(trifenyfosfín)paládium (0) (22 mg, 0,19 mmol) a výsledná zmes sa mieša pri teplote $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 2 h. Zmes sa nechá ochladiť, zriedi sa etylacetátom, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa vo vákuu za získania 160 mg (86 %) zlúčeniny podľa nadpisu, ktorá sa použije bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 511,3 (M+H+Na).

Časť C

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-trans-2-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

K roztoku ($\pm$)-trans-terc-butyl-2-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (160 mg, 0,33 mmol) v 5 ml metylénchloridu sa pridá 1 ml kyseliny trifluóroctovej.

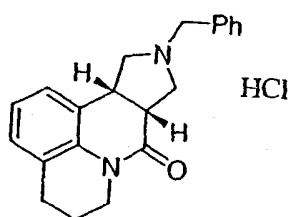
Zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 2 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Frakcie obsahujúce produkt sa spoja, odparia a rozdelia medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia uhličitanom draselným a odparia vo vákuu. Zvyšok (30 mg, 0,077 mmol) sa rozpustí v etanole a éteri a pridá sa 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,077 ml, 0,15 mmol). Rozpúšťadlo sa dekantuje a zostávajúca tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 20 mg (57 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 7 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmsO}$) δ 9,40 (široký s, 2H), 7,29-7,18 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,40-3,18 (m, 5H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 389,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 8

Hydrochlorid ($\pm$)-cis-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrrolo-[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu



Časť A

terc-Butyl-8-[(1Z)-3-metoxi-3-oxo-1-propenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolínkarboxylát

K roztoku 18-crown-6 (7,6 g, 28,7 mmol) v 100 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pridá bis(2,2,2-trifluóretyl)-(metoxykarbonylmetyl)fosfonát (2,0 g, 6,31 mmol). Po kvapkách sa v priebehu 15 min pridáva kálium-bis(trimetylsilyl)amid (12,6

ml, 0,5 M roztoku v toluéne, 6,31 mmol) a zmes sa mieša ďalších 30 min pri teplote -78°C . Potom sa pridá terc-butyl-8-formyl-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylát z príkladu 1, časť B, (1,5 g, 5,74 mmol) v 10 ml tetrahydrofuránu a výsledná zakalená zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 1 h. Reakcia sa ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, zmes sa zriedi etylacetátom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje vrstvou silikagélu a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 6:1) za získania 1,7 g, (93 %) zlúčeniny podľa nadpisu vo forme tuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,42-7,36 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 5,89 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,37-4,22 (široký m, 1H), 4,14 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,10-2,98 (široký s, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,18-2,05 (široký m, 1H), 1,95-1,88 (široký s, 1H), 1,42 (široký s, 9H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Časť B

($\pm$)-cis-terc-Butyl-8-[1-benzyl-4-(metoxykarbonyl)-3-pyrolidiny]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylát

Spôsobom opísaným v príklade 1, časť D, sa terc-butyl-8-[(1Z)-3-metoxy-3-oxo-1-propenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 451,3 (M+H) $^+$.

Časť C

Hydrochlorid ($\pm$)-cis-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrulo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu

K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-8-[1-benzyl-4-(metoxykarbonyl)-3-pyrolidiny]-3,4-dihydro-1(2H)-chinolíňkarboxylátu (0,90 g, 2,00 mmol) v 30 ml metylénchloridu sa pridá 10 ml kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 2 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa vyberie etylacetátom, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu za získania 0,67 g

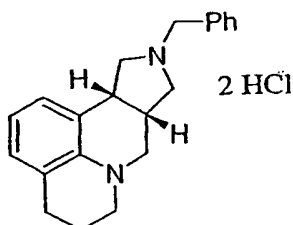
olejovitej kvapaliny. Podiel tejto látky (50 mg, 0,16 mmol) sa rozpustí v 5 ml éteru a pridá sa 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,08 ml, 0,16 mmol). Z roztoku sa zráža tuhá látka. Rozpúšťadlo sa dekantuje a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 53 mg (55 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 8 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (d6-dmso) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 319,2 (M+H) $^+$.

Príklad 9

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-10-benzyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



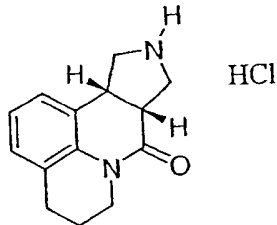
Spôsobmi opísanými v príklade 2 sa ($\pm$)-cis-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ón z príkladu 8, časť C, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 9 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (d6-dmso) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,85-6,73 (m, 2H), 6,65-6,57 (m, 1H), 4,07 (široký s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 3H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 305,3 (M+H) $^+$.

Príklad 10

Hydrochlorid (±)-cis-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu



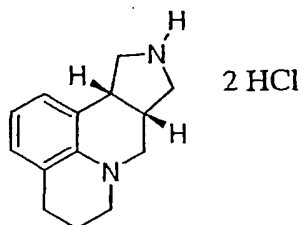
K roztoku (±)-cis-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu z príkladu 8, časť C, (170 mg, 0,53 mmol) v 20 ml toluénu sa pridá 1-chlóretyl-chlórmravčan (0,12 ml, 1,07 mmol) a výsledný roztok sa mieša pri teplote 110 °C počas 3 h. Reakčná zmes sa ochladí a toluén sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyberie 20 ml metanolu a mieša sa pri teplote 65 °C počas 1 h. Zmes sa ochladí a metanol sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Frakcie obsahujúce produkt sa spoja, odparia a rozdelia medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia sa vo vákuu za získania 40 mg (32 %) voľnej bázy. Zvyšok (40 mg, 0,17 mmol) sa rozpustí v éteri a pridá sa 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,085 ml, 0,17 mmol). Rozpúšťadlo sa dekantuje a zostávajúca tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 40 mg (86 %) zlúčeniny príkladu 10 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (d₆-dmso) δ 7,16-7,10 (m, 2H), 6,97 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,85 (dd, 1H, J = 11,5, 1,3 Hz), 3,62-3,40 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 229,4 (M+H)⁺.

Príklad 11

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



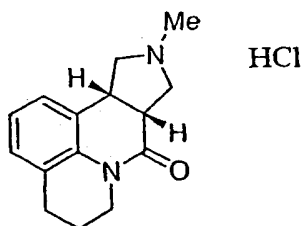
Spôsobmi opísanými v príklade 4, časti A až C, sa hydrochlorid ($\pm$)-cis-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu z príkladu 10, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 11.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (d6-dmso) δ 9,50-9,30 (široký m, 2H) 6,89 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,57 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 3H), 3,18-3,00 (m, 4H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 215, 4 (M+H) $^+$.

Príklad 12

Hydrochlorid ($\pm$)-cis-10-metyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu.



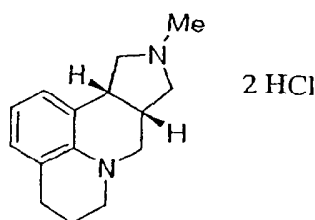
Spôsobmi opísanými v príklade 5 sa hydrochlorid ($\pm$)-cis-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ónu z príkladu 10 prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 12.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmso}$) δ 11,4 (široký s, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,75-3,30 (m, 5H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 243,4 (M+H) $^+$.

Príklad 13

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-10-metyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



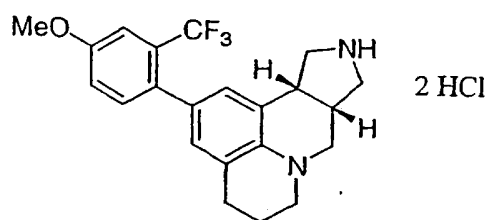
Spôsobmi opísanými v príklade 6 sa bis-hydrochlorid ($\pm$)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu z príkladu 11 prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 13.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmso}$) δ 6,86-6,78 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,04 (zdanl. t, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,88-2,65 (m, 9H), 1,95-1,83 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 229,4 (M+H) $^+$.

Príklad 14

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-2-[4-metoxi-2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

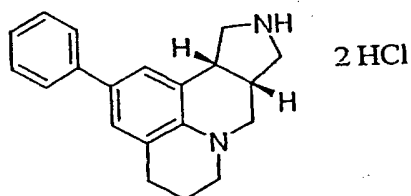


Spôsobmi opísanými v príklade 7, časti A až C, sa (±)-cis-terc-butyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát, medziprodukt z príkladu 11, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 14.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 389,2 (M+H)⁺.

Príklad 15

bis-Hydrochlorid (±)-cis-2-fenyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolínu



Časť A

(±)-cis-terc-Butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

Spôsobmi opísanými v príklade 7, časť A, sa (±)-cis-terc-butyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát, medziprodukt z príkladu 11, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu vo forme olejovitej kvapaliny.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,90 (s, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 3H), 2,57-2,47 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Časť B

(±)-cis-terc-Butyl-2-fenyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-10(8H)-karboxylát

K roztoku (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (100 mg, 0,25 mmol) v 10 ml toluénu sa pridá kyselina fenyloborónová (34 mg, 0,28 mmol), tetrabutylamóniumbromid (10 mg, 0,03 mmol) a 4 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného. Zmes sa zbaví kyslíka prúdom dusíka v priebehu 15 min a potom sa pridá tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0) (14 mg, 0,012 mmol) a výsledná zmes sa mieša pri teplote 100 °C počas 2 h. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi etylacetátom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu, ktorá sa použije bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 391,3 (M+H)⁺.

Časť C

bis-Hydrochlorid (±)-cis-2-fenyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolínu

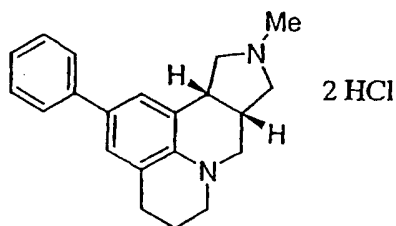
Spôsobmi opísanými v príklade 7, časť C, sa (±)-cis-terc-butyl-2-fenyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 15 vo forme šedobielej tuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (d6-dmso) δ 9,61 (široký s, 1H), 9,40 (široký s, 1H), 7,57-7,53 (zdanl. d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (zdanl. t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,21-2,97 (m, 5H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 291,3 (M+H)⁺.

Príklad 16

bis-Hydrochlorid (±)-cis-10-metyl-2-fenyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



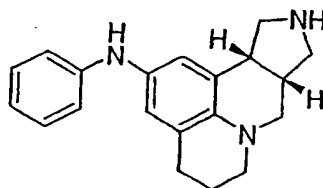
K roztoku (±)-cis-2-fenyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolínu, voľnej bázy z príkladu 15, (20 mg, 0,07 mmol) v 2 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá 37 % vodný roztok formaldehydu (0,010 ml, 0,11 mmol), natrium-triacetoxibórhydrid (37 mg, 0,17 mmol) a ľadová kyselina octová (1 kvapka). Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa reakcia ukončí pridaním vody. Zmes sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,07 ml, 0,14 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 20 mg (77 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 16 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmso}$) δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,35 (zdanl., t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,94-2,70 (m, 9H), 1,97-1,85 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 305,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 17

(±)-cis-N-Fenyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-2-amid



Časť A

(±)-cis-terc-Butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-10(8H)-karboxylát

Roztok (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 15, časť A (0,66 g, 1,68 mmol), benzofenónimínu (0,37 g, 2,02 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (BINAP) (0,04 g, 0,07 mmol), natrium-terc-butoxidu (0,40 g, 4,20 mmol) a Pd₂DBA₃ (0,015 g, 0,017 mmol) v 20 ml toluénu zbaveného vzduchu sa zahrieva počas 3 h na teplotu 90 °C. Roztok sa ochladí a prefiltruje vrstvou silikagélu a eluuje etylacetátom. Prchavé zložky sa odparia za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyberie 50 ml metanolu a potom sa pridá octan sodný (0,28 g, 3,36 mmol) a hydroxylamín-hydrochlorid (0,35 g, 5,04 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 min. Prchavé zložky sa odparia za zníženého tlaku a zvyšok sa purifikuje stĺpcovou chromatografiou (elúcia pri gradiente 100 % dietyléteru až 100 % etylacetátu) za získania zlúčeniny podľa nadpisu.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 330,4 (M+H)⁺.

Časť B

(±)-cis-terc-Butyl-2-anilino-5,6,8a,9,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-10(8H)-karboxylát

Roztok (±)-cis-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (0,08g, 0,25 mmol), brómbenzénu (0,04 g, 0,27 mmol), BINAP (0,001 g, 0,0015 mmol), natrium-terc-butoxidu (0,06 g, 0,65 mmol) a Pd₂DBA₃ (0,0005 g, 0,0005 mmol) v 10 ml toluénu zbaveného vzduchu sa zahrieva počas 16 h na teplotu 90 °C. Roztok sa ochladí a prefiltruje vrstvou silikagélu a eluuje etylacetátom. Prchavé zložky sa odparia pri zníženom tlaku za získania zlúčeniny podľa nadpisu, ktorá sa použije bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 406,4 (M+H)⁺.

Časť C

(±)-cis-N-Fenyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-2-amín

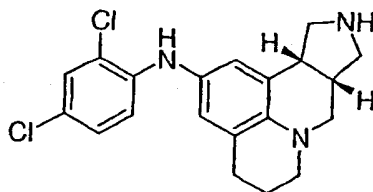
K roztoku (±)-cis-terc-butyl-2-anilino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (80 mg, 0,20 mmol) v 5 ml dichlórmetánu sa pridá 1 ml kyseliny trifluóroctovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 3 h. Prchavé zložky sa odparia za zníženého tlaku a zvyšok sa purifikuje preparatívnu vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Frakcie obsahujúce produkt sa spoja, odparia a rozdelia medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia sa vo vákuu za získania 15 mg (23 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 17.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,18 (zdanl. t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 6,84 (zdanl. d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78-2,55 (široký m, 6H), 2,05-1,93 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 306,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 18

(±) cis-N-(2,4-Dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amín



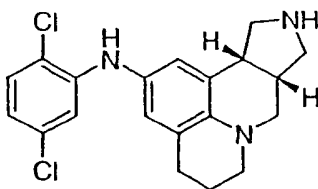
S použitím 2,4-dichlór-1-brómbenzénu a spôsobmi opísanými v príklade 17, časti B a C sa (±)-cis-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 17, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 18.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,28 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), $J = 2,2$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,70 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,55-3,26 (m, 4H), 3,10-3,03 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,3 (M+H) $^+$.

Príklad 19

($\pm$)-cis- N-(2,5-Dichlórfenyl)- 5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amín



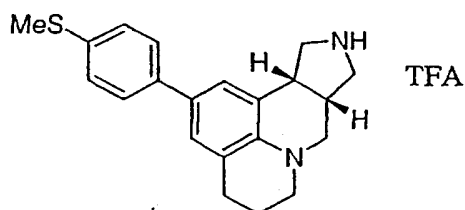
S použitím 2,5-dichlór-1-brómbenzénu a spôsobmi opísanými v príklade 17, časti B a C, sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 17, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 19.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,18 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,74 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 5,87 (s, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,21 (q, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H, $J = 11,0, 4,7$ Hz), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 4H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,3 (M+H) $^+$.

Príklad 20

Trifluóracetátová soľ ($\pm$)-cis-2-[4-(metylsulfanyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



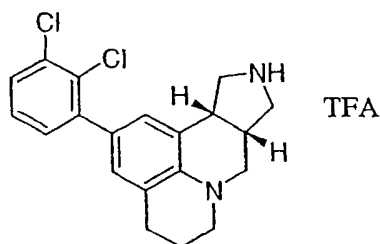
K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8)-karboxylátu z príkladu 15, časť A (0,05 g, 0,13 mmol) v 4 ml toluénu a 2 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného sa pridá 4-(tiometoxy)fenylborónová kyselina (0,043 g, 0,26 mmol). Zmes sa zbaví vzduchu prúdom argónu v priebehu 15 min a potom sa pridá [1,1'-bis(difenylfosfino)ferocén]-dichlórpaládium II (10 mg, 0,013 mmol) a zmes sa mieša pri teplote 80 °C cez noc. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi etylacetátom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa purifikuje na vopred plnenej trubici so silikagélom (elúcia hexánom až zmesou hexán/etylacetát 1:1) na odstránenie katalyzátora a prebytočnej borónovej kyseliny. Zvyšok sa rozpustí v 10 ml metylénchloridu a pridajú sa 2 ml kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa mieša počas 3 h a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) a lyofilizuje sa za získania 10 mg (23 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 20.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (d₆-dmso) δ 8,80 (široký s, 2H), 7,49 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,12 (s, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 4H), 2,82-2,65 (m, 4H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 337,4 (M+H)⁺.

Príklad 21

Trifluóracetátová soľ ($\pm$)-cis-2-(2,3-dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



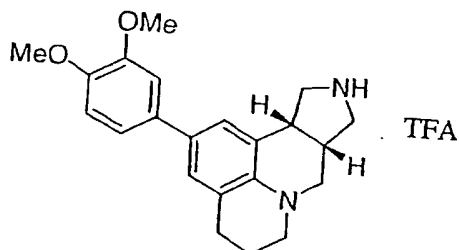
S použitím 2,3-dichlórfenylborónovej kyseliny a spôsobmi opísanými v príklade 20 sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8)-karboxylát z príkladu 15, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 21.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmso}$) δ 8,95 (široký s, 2H), 7,54 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (dd, 1H, $J = 7,7, 1,5$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,18-2,98 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 359,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 22

Trifluóracetátová soľ (±)-cis-2-(3,4-dimetoxyfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

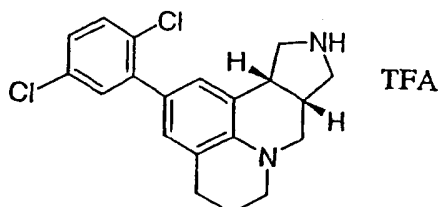


S použitím 3,4-dimetoxyfenylborónovej kyseliny a spôsobmi opísanými v príklade 20 sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 15, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 22.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 351,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 23

Trifluóracetátová soľ (±)-cis-2-(2,5-dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



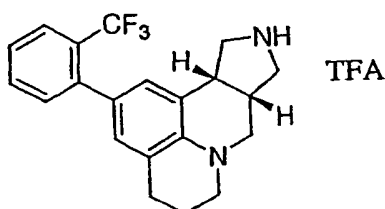
S použitím 2,5-dichlórfenylborónovej kyseliny a spôsobmi opísanými v príklade 20 sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 15, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 23.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dms}$) δ 8,95 (široký s, 2H), 7,61 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,04 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,24-3,10 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 359,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 24

Trifluóracetátová soľ (±)-cis-2-[2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



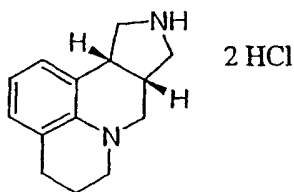
S použitím 2-(trifluórmetyl)fenylborónovej kyseliny a spôsobmi opísanými v príklade 20 sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-

ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 15, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 24.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 359,4 (M+H)⁺.

Príklad 25

bis-Hydrochlorid (8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolínu



Časť A

Etyl-5-oxo-2,3-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolín-6-karboxylát

K roztoku terc-butyl-8-formyl-3,4-dihydro-1(2H)-chinolínkarboxylátu z príkladu 1, časť B (17,0 g, 65,0 mmol) v 300 ml benzénu v banke vybavenej Dean-Starkovým lapačom a chladičom sa pridá dietyl-malonát (10,4 g, 65 mmol), piperidín (0,61 g, 7,14 mmol) a kyselina benzoová (0,79 g, 6,5 mmol). Výsledný roztok sa mieša pri teplote 80 °C počas 24 h a voda sa zachytuje v Dean-Starkovom zariadení. Reakčná zmes sa potom ochladí, premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania 25,1 g, diesterového medziproduktu. Táto zmes sa mieša pri teplote okolia počas 24 h. Prchavé zložky sa potom odparia vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa na tuhú látku. Táto látka sa tritureuje hexánom, prefiltruje sa a vysuší za získania 14,4 g (86 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A vo forme svetložltej tuhe látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,1$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,40 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,19 (zdanl. t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Časť B

($\pm$)-cis-Etyl-10-benzyl-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8a(8H)-karboxylát

K roztoku etyl-5-oxo-2,3-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolín-6-karboxylátu (25,0 g, 97 mmol) v 400 ml metylénchloridu sa pridá N-(metoxymetyl)-N-(trimetylsilylmetyl)benzylamín (46,1 g, 194 mmol) a kyselina trifluóroctová (2,22 g, 19 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 40 °C počas 24 h. Nechá sa ochladiť a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa uhličitanom draselným a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje rekryštalizáciou zo zmesi hexán/etylacetát 4:1 za získania 36,6 g (96 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti B vo forme šedobielej tuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,37-7,20 (m, 5H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 4H), 3,57 (ABq, 2H, $J_{AB} = 10,2$ Hz), 3,17 (zdanl. t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,49 (zdanl. t, 1H, $J = 9,5$ Hz), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Časť C

($\pm$)-cis-10-Benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8(8aH)-ón

K roztoku ($\pm$)-cis-etyl-10-benzyl-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8a(8H)-karboxylátu (36,6 g, 93,7 mmol) v 400 ml 1,4-dioxánu sa pridá 400 ml 3 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a výsledná zmes sa mieša pri teplote 100 °C počas 24 h. Dioxán a väčšina vody sa odparí vo vákuu a zvyšok sa zalkalizuje 1 N roztokom hydroxidu sodného a extrahuje etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu

sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa za získania 28,0 g, (94 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti C, ktorá je dostatočne čistá na použitie bez purifikácie.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,25-7,15 (m, 5H), 6,93-6,78 (m, 3H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H, $J = 9,7, 8,3$ Hz), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H, $J = 9,5, 5,1$ Hz), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,32 (zdanl. t, 1H, $J = 9,4$ Hz), 1,92-1,82 (m, 2H).

Časť D

($\pm$)-cis-terc-Butyl-8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-10(8H)-karboxylát

Do Parovej trepacej banky, ktorá sa premyje prúdom dusíka, sa pridá 20 % hydroxid paladnatý na uhlíku (9,0 g), 250 ml absolútneho etanolu, ($\pm$)-cis-10-benzyl-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-8a(8H)-ón (28,0 g, 88,0 mmol) a di-terc-butyl-dikarbonát (21,1 g, 96,9 mmol). Táto zmes sa trepe na Parovej aparátúre pod tlakom vodíka 414 kPa počas 24 h. Prefiltruje sa celitom a odparí sa vo vákuu za získania 28,8 g (99 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti D, ktorá je dostatočne čistá na použitie bez purifikácie.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,07-7,00 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,80-3,57 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,44 a 1,41 (dva s, 9H).

Časť E

($\pm$)-cis-terc-Butyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (28,8 g, 87,7 mmol) v 400 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá komplex borán-tetrahydrofurán (438 ml 1M roztoku v tetrahydrofuráne, 438 mmol) z dávkovacieho lievika. Po ukončení pridávania sa zmes nechá zohriať na teplotu okolia a mieša sa počas 24 h. Reakcia sa ukončí pridávaním metanolu po kvapkách (100 ml) a potom sa prchavé zložky

odparia vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa. Tuhý zvyšok sa tritureje hexánom, prefiltruje sa a vysuší za získania 23,5 g (85 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti E vo forme svetložltej tuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,86-6,80 (m, 2H), 6,57 (t, 1H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,25-2,75 (prekrývajúce sa m, 7H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Časť F

terc-Butyl-(8aS,11aR)-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]-chinolín-10(8H)-karboxylát a terc-butyl-(8aR,11aS)-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

Racemická zmes ($\pm$)-cis-terc-butyl-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (23,5 g) z časti E sa oddelí na stĺpci chiralcel OD vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie (5 % acetonitrilu/5 % izopropanolu/90 % suprakritického množstva oxidu uhličitého, pri teplote miestnosti, prietok 2,0 ml/min, detekcia pri 250 nm) za získania 10,0 g terc-butyl-(8aS,11aR)-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (>99 % ee) v prvom elučnom vrchole (retenčný čas 11,8 min) a 9,5 g terc-butyl-(8aR,11aS)-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (>99 % ee) v druhom elučnom vrchole (retenčný čas 14,1 min).

Časť G

bis-Hydrochlorid (8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

K roztoku terc-butyl-(8aS,11aR)-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (100 mg, 0,32 mmol) v 4 ml metylénchloridu sa pridá 1 ml kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 h a potom sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok hydroxidu draselného. Organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom

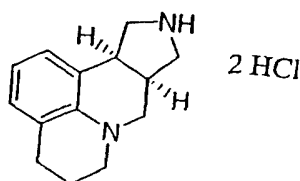
chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia vo vákuu za získania voľnej bázy vo forme olejovitej kvapaliny. Tento zvyšok (60 mg, 0,28 mmol) sa rozpustí v 1 ml absolútneho etanolu a pridá sa 5 ml éteru a potom 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,40 mg, 0,80 mmol) a z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 47 mg (51 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 25 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso-d_6) δ 9,70-9,35 (široký m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,57 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,18-2,97 (m, 4H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 215,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 26

bis-Hydrochlorid (8aS,11aS)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



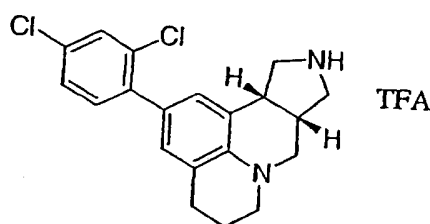
Spôsobmi opísanými v príklade 25, časť G, sa terc-butyl-(8aR,11aS)-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 25, časť F, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 26.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso-d_6) δ 9,70-9,35 (široký m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,57 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,18-2,97 (m, 4H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 215,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 27

Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-2-(2,4-dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



Časť A

terc-Butyl-(8aS,11aR)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

K roztoku terc-butyl-(8aS,11aR)-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 25, časť F, (5,0 g, 15,9 mmol) v 100 ml N,N-dimetylformamidu sa pri teplote -20 °C pridá N-brómsukcínimid (3,11 g, 17,5 mmol). Výsledný roztok sa nechá miešať pri teplote -20 °C počas 3 h a potom sa zriedi etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú vrstvou silikagélu a odparia sa vo vákuu za získania 6,0 g (95 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A, ktorá sa použije bez purifikácie.

Časť B

Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-2-(2,4-dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

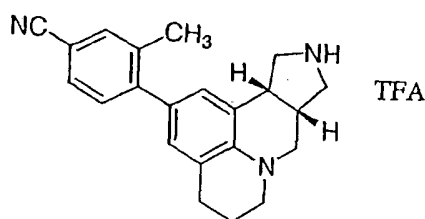
S použitím 2,4-dichlórfenylborónovej kyseliny a spôsobmi opísanými v príklade 20 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 27.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso}-\text{D}_6$) δ 9,02 (široký s, 2H), 7,60 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,2$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,50-3,27 (m, 5H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,82 (zdanl. t, 1H, $J = 9,4$ Hz), 2,73-2,60 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 359,2 (M+H) $^+$.

Príklad 28

Trifluóracetátová soľ 4-[(8aR,11aR)-5,6,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-2-yl]-3-metylbenzonitrilu



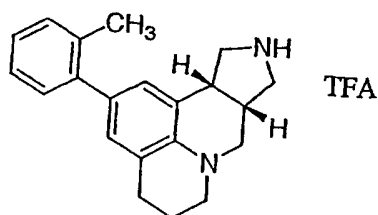
S použitím 2-metyl-4-kyanobenzénborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa *tert*-butyl-(8aS,11aR)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 27, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu 28.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso}-\text{D}_6$) δ 8,85 (široký s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,00 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 5H), 2,87 (dd, 1H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 330,3 (M+H) $^+$.

Príklad 29

Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-2-(2-metylfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



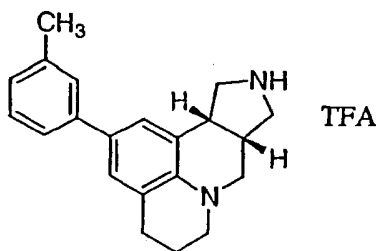
S použitím *o*-tolylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa terc-butyl-(8a*S*,11a*R*)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]-pyrolo[3,4-*c*]chinolín-10(8*H*)-karboxylát z príkladu 27, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 29.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 9,00 (široký s, 2H), 7,20-7,03 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 5H), 2,79 (dd, 1H), 2,74-2,65 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 305,4 (M+H) $^+$.

Príklad 30

Trifluóracetátová soľ (8a*R*,11a*R*)-2-(3-metylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]pyrolo[3,4-*c*]chinolínu



S použitím *m*-tolylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa terc-butyl-(8a*S*,11a*R*)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]-pyrolo[3,4-*c*]chinolín-10(8*H*)-karboxylát z príkladu 27, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 30.

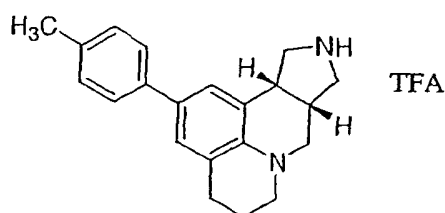
Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 8,83 (široký s, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 1H- $j = 7,3$ Hz), 7,25 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J =$

7,4 Hz), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,17-3,03 (m, 4H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 305,4 (M+H)⁺.

Príklad 31

Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-2-(4-metoxyfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



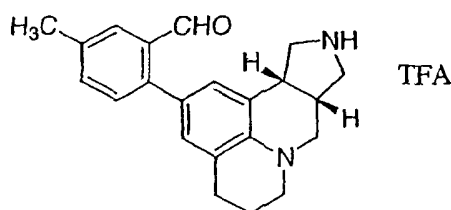
S použitím p-tolylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 27, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 31.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 8,83 (široký s, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,14 (s, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 4H), 3,17-3,03 (m, 4H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H)

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 305,4 (M+H)⁺.

Príklad 32

Trifluóracetátová soľ 2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-yl]-5-metylbenzaldehydu



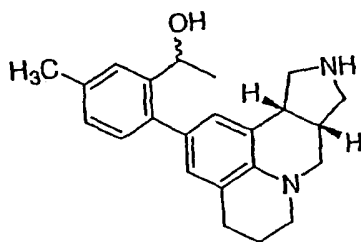
S použitím 2-formyl-4-metylbenzénborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 27, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 32.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dms}\text{-d}_6$) δ 9,91 (s, 1H), 9,18 (široký s, 1H), 9,10 (široký s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,91 (zdanl. t, 1H), 2,81-2,69 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 333,3 (M+H) $^+$.

Príklad 33

{2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-yl]-5-metylfenyl}metanol

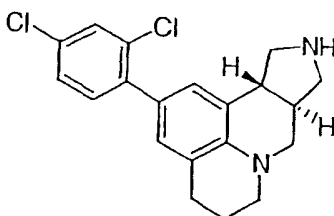


K roztoku 2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-yl]-5-metylbenzaldehydu, trifluóracetátovej soli z príkladu 32 (65 mg, 0,2 mmol), v 10 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá metylmagnéziumbromid (1,3 ml 3 M roztoku v tetrahydrofuráne, 3,9 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas 30 min a potom sa nechá zohriať na teplotu miestnosti. Reakcia sa ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a prchavé zložky sa odparia vo vákuu. Zvyšok sa vyberie etylacetátom, premyje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 33 vo forme zmesi diastereomérov s centrom alkoholu.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 349,3 (M+H) $^+$.

Príklad 34

(±)-trans-2-(2,4-Dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín



Roztok (±)-trans-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido-[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 7, časť A, (55 mg, 0,139 mmol), oktahydrátu hydroxidu bárnateho (70 mg, 0,222 mmol) a 2,4-dichlórfenylborónovej kyseliny (35 mg, 0,181 mmol) v dimetoxetáne (3 ml) a vode (2 ml) sa zbaví vzduchu prúdom argónu pri teplote blízkej teplote refluxu. Roztok sa ochladí na teplotu miestnosti a naraz sa pridá zmes tuhého trifenyľfosfínu (5,5 mg, 20,9 μ mol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 6,95 μ mol). Roztok sa mieša pri teplote refluxu pod pretlakom argónu počas 4 h. Po spotrebovaní východiskového bromidu sa dimetoxetán odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa zriedi etylacetátom a premyje vodou a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a odparí sa za zníženého tlaku na zlato sfarbenú olejovitú kvapalinu (80 mg surovej hmotnosti). Surový produkt sa purifikuje na stĺpci silikagélu Redipak (5 g) pri gradiente 5 až 33 % etylacetátu v hexáne. Odparenie frakcií obsahujúcich produkt, ktoré sa identifikujú chromatografiou na tenkej vrstve, poskytuje chránený biarylový medziprodukt chránený N-Boc vo forme bielej penovitej látky (44 mg, 69 %). Indolín chránený N-Boc (44 mg, 95,8 μ mol) sa rozpustí v dichlórmétáne (9,0 ml) a ochladí na teplotu 0 °C pod atmosférou dusíka. Injekčnou striekačkou sa pridá kyselina trifluóroctová v jednej dávke k miešanému chladenému roztoku. Zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas 2 h a nasleduje analýza chromatografiou na tenkej vrstve. Po spotrebovaní všetkej látky chránenej N-Boc sa roztok zalkalizuje na pH >10 3 N roztokom hydroxidu sodného. Produkt sa extrahuje dichlórmétanom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku za získania surovej voľnej bázy. Surová voľná báza sa purifikuje semipreparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou

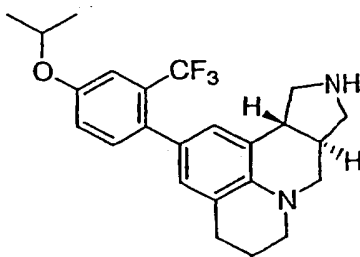
(Dynamax 6 nm, C-18) s použitím izokraticej mobilnej fázy voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová v objemovom pomere 50:50:0,05. Zlúčenina podľa nadpisu príkladu 34 sa získa vo forme žltej polotuhej látky (26 mg, 76 %).

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (m, 1H), 1,26 (široký s, 2H), 1,91-1,94 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,72 (široký s, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,0-3,5 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,83 (široký s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,42 (s, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 359 (M+H) $^+$.

Príklad 35

($\pm$)-trans-2-[4-izopropoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín



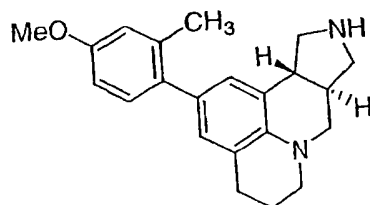
S použitím 2-trifluórmetyl-4-izopropoxyfenylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 34 sa ($\pm$)-trans-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát, z príkladu 7, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 35 vo forme žltej polotuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (s, 1H), 1,30 (d, 6H, J = 6,1 Hz), 1,85- 2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,96 (t, 1H, J = 7 Hz), 3,23 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,57 (t, 1H, J = 7 Hz), 4,58 (sept, 1H, J = 6,1 Hz), 6,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, J = 2,5, 8,4 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,24 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 417 (M+H) $^+$.

Príklad 36

(±)-trans-2-(4-Metoxy-2-metylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín



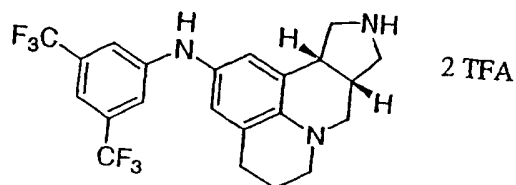
S použitím 2-metyl-4-metoxyfenylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 34 sa (±)-trans-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 7, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 36 vo forme žltej polotuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (s, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 4H), 2,98 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 3,22 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,38 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 3,60 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,77 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 335 (M+H) $^+$.

Príklad 37

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



Časť A

terc-Butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát

Podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť A, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-bróm-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu časti A vo forme hnedavej tuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,28 (široký s, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, $J = 11,1, 6,4$ Hz), 3,35-2,55 (prekrývajúce sa m, 10H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Časť B

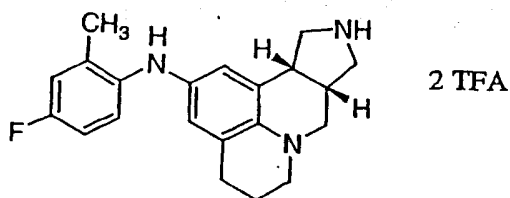
bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

S použitím 3,5-bis(trifluórmetyl)brómbenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 37.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 442,3 (M+H) $^+$.

Príklad 38

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(4-fluór-2-metylfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



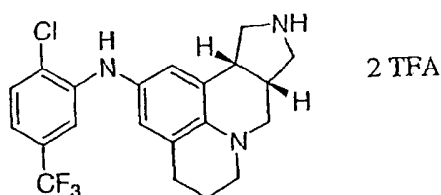
S použitím 2-bróm-5-fluórtoluénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido-

[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 38.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 338,4 (M+H)⁺.

Príklad 39

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[2-chlór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



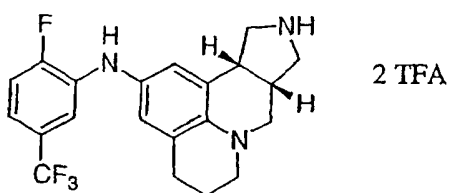
S použitím 3-bróm-4-chlórbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 39.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 8,89 (široký s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,58-3,32 (m, 4H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 408,2 (M+H)⁺.

Príklad 40

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[2-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



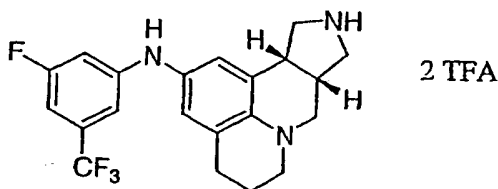
S použitím 3-bróm-4-fluórbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 40.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso- D_6) (všetky signály veľmi široké) δ 8,88 (široký s, 2H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,77 (široký s, 1H), 6,65 (široký s, 1H), 3,85-3,57 (m, 3H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 392,3 (M+H) $^+$.

Príklad 41

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[3-fluór-5-trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



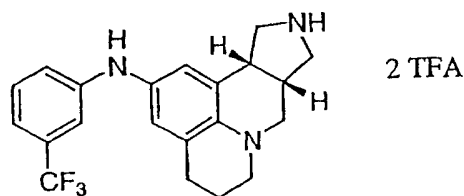
S použitím 3-bróm-4-fluórbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 41.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso- D_6) (všetky signály široké) δ 8,89 (široký s, 2H), 8,33 (s, 1H), 6,85-6,60 (m, 5H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 392,3 (M+H) $^+$.

Príklad 42

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[3-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



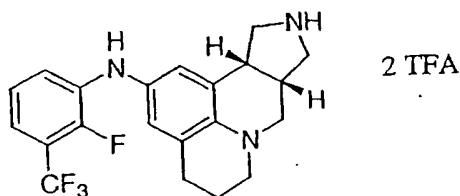
S použitím 3-brómbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 42.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso- D_6) δ 8,01 (s, 2H), 7,28 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,3 (M+H) $^+$.

Príklad 43

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[2-fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



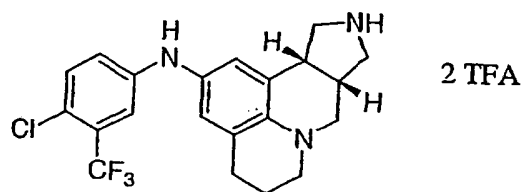
S použitím 3-bróm-2-fluórbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 43.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 7,77 (s, 2H), 7,19 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,92 (zdanl. t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 392,3 (M+H) $^+$.

Príklad 44

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[4-chlór-3-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



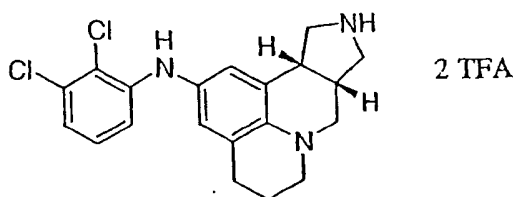
S použitím 3-bróm-2-chlórbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 44.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 9,02 (široký s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,08-2,91 (m, 5H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 408,3 (M+H) $^+$.

Príklad 45

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,3-dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



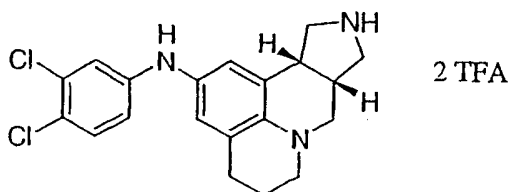
S použitím 1-bróm-2,3-dichlórbenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 45.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 8,98 (široký s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,10-2,93 (m, 5H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,2 (M+H) $^+$.

Príklad 46

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(3,4-dichlórphenyl)-5,6,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



S použitím 1-bróm-3,4-dichlórbenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 46.

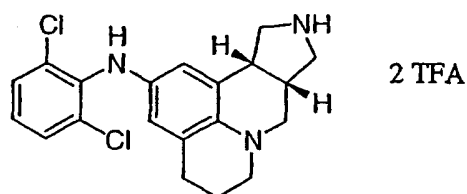
Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 8,98 (široký s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,78-6,70 (m, 2H),

6,61 (s, 1H), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,08-2,92 (m, 5H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 374,2 (M+H)⁺.

Príklad 47

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,6-dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



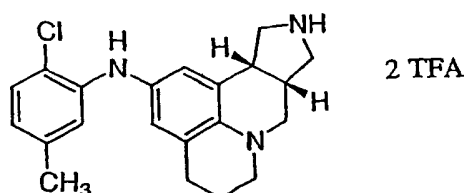
S použitím 1-bróm-2,6-dichlórbenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 47.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 9,00 (široký s, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,60-3,30 (m, 3H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 374,2 (M+H)⁺.

Príklad 48

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-chlór-5-metylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



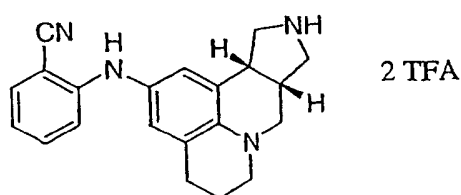
S použitím 3-bróm-4-chlórtoleuenu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 48.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dms}\text{-d}_6$) δ 9,00 (široký s, 2H), 7,12 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,92 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 3,50-3,30 (m, 3H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,73-2,60 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 355,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 49

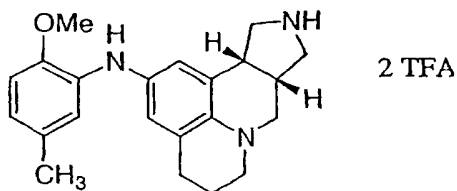
bis-Trifluóracetátová soľ 2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-ylamino]benzonitrilu



S použitím 2-brómbenzonitrilu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 49.

Príklad 50

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-metoxy-5-metylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

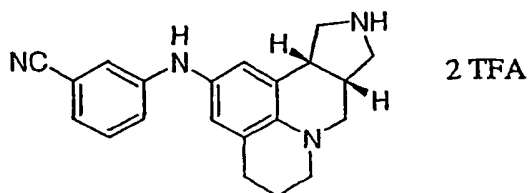


S použitím 3-bróm-4-metoxytoluénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 50.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 350,4 (M+H)⁺.

Príklad 51

bis-Trifluóracetátová soľ 3-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-ylamino]benzonitrilu

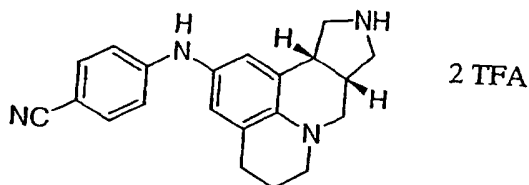


S použitím 3-brómbenzonitrilu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 51.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 331,4 (M+H)⁺.

Príklad 52

bis-Trifluóracetátová soľ 4-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-ylamino]benzonitrilu



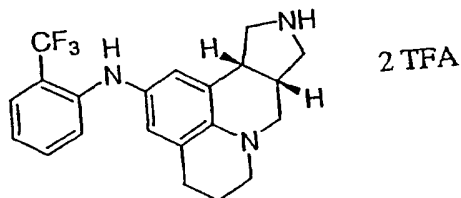
S použitím 4-brómbenzonitrilu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 52.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso-D_6) δ 8,95 (široký s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,75 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,07-2,92 (m, 5H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 331,4 (M+H) $^+$.

Príklad 53

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



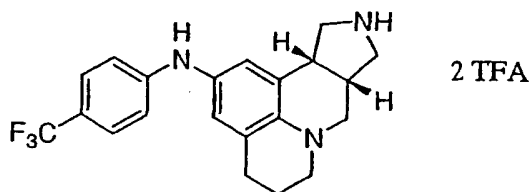
S použitím 2-brómbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 53.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso-D_6) δ 8,95 (široký s, 2H), 7,44 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,77 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,72 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 5H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,3 (M+H) $^+$.

Príklad 54

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[4-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



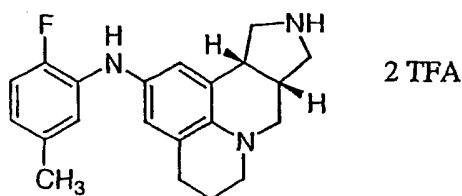
S použitím 4-brómbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 54.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso}-D_6$) δ 9,00 (široký s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,84 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,72 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 5H), 2,75-2,60 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,3 ($M+H$) $^+$.

Príklad 55

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-fluór-5-metylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

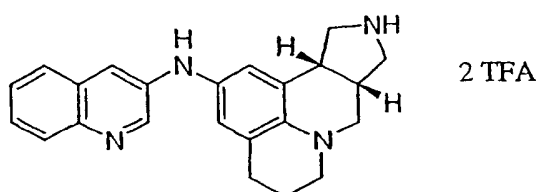


S použitím 3-bróm-4-fluórtoluénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 55.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 338,4 (M+H)⁺.

Príklad 56

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(3-chinolyl)-5,6,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

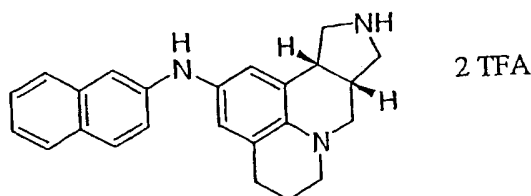


S použitím 3-brómchinolínu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido-[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 56.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 357,4 (M+H)⁺.

Príklad 57

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-naftyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

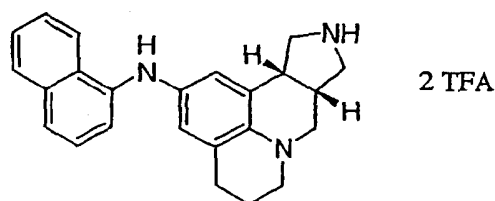


S použitím 3-brómnaftalénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido-[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 57.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 356,4 (M+H)⁺.

Príklad 58

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(1-naftyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

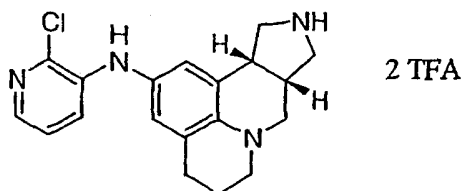


S použitím 1-brómnaftalénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4Hpyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 58.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 356,4 (M+H)⁺.

Príklad 59

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-chlór-3-pyridyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

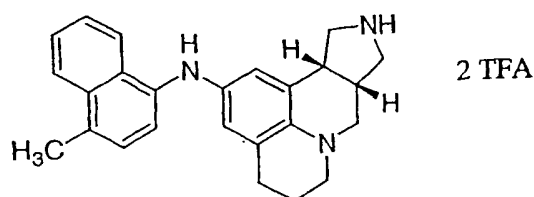


S použitím 3-bróm-2-chlórpýridínu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 59.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 341,4 (M+H)⁺.

Príklad 60

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(4-metyl-1-naftyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

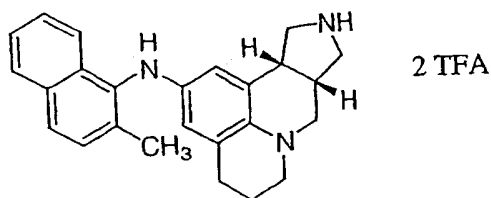


S použitím 1-bróm-4-metylnaftalénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 60.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 370,4 (M+H)⁺.

Príklad 61

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-metyl-1-naftyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

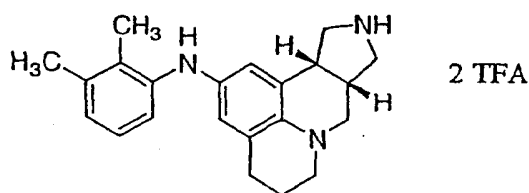


S použitím 1-bróm-2-metylnaftalénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 61.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 370,4 (M+H)⁺.

Príklad 62

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,3-dimetylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

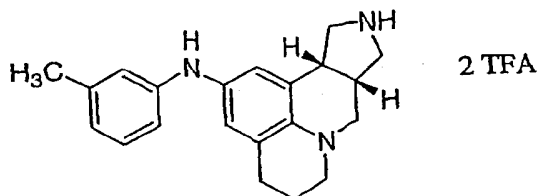


S použitím 3-bróm-oxylénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 62.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 334,4 (M+H)⁺.

Príklad 63

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(3-metylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

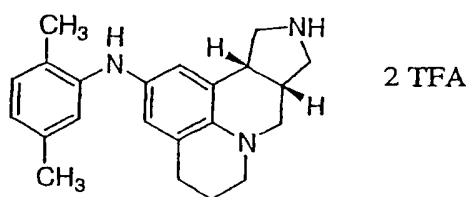


S použitím 3-brómtoluénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 63.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 320,4 (M+H)⁺.

Príklad 64

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,5-dimetylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

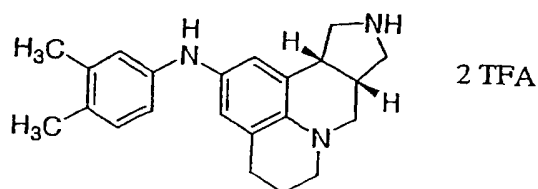


S použitím 2-bróm-p-xylénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 64.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 334,4 (M+H)⁺.

Príklad 65

bis-trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(3,4-dimetylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

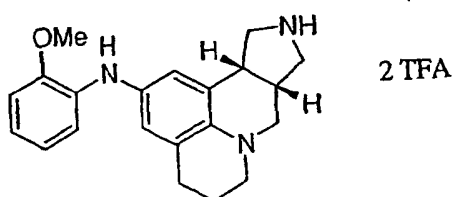


S použitím 4-bróm-o-xylénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 65.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 334,4 (M+H)⁺.

Príklad 66

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-metoxyfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

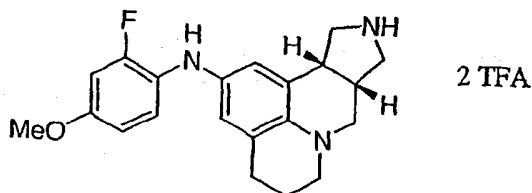


S použitím 2-brómanizolu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 66.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 336,4 (M+H)⁺.

Príklad 67

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-fluór-4-metoxy-fenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



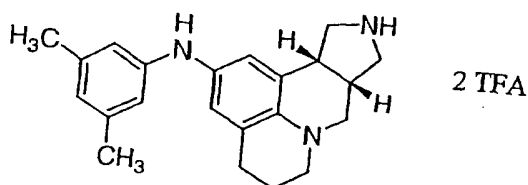
S použitím 4-bróm-2-fluóranizolu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 67.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) (všetky signály široké) δ 8,85 (široký s, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 6,43 (široký s, 1H), 6,37 (široký s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,65-3,30 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 354,4 ($M+H$) $^+$.

Príklad 68

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(3,5-dimetylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

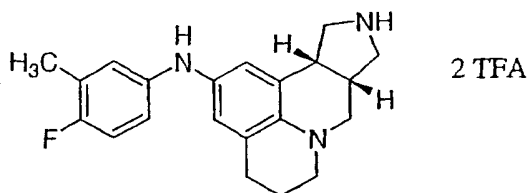


S použitím 5-bróm-m-xylénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 68.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 334,4 ($M+H$) $^+$.

Príklad 69

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(4-fluór-3-metylphenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

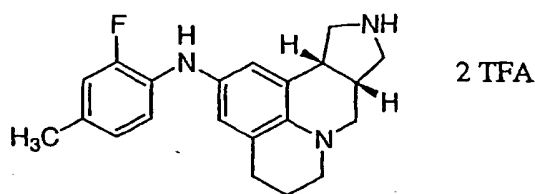


S použitím 5-bróm-2-fluórtoluénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 69.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 338,4 (M+H)⁺.

Príklad 70

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-fluór-4-metylfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



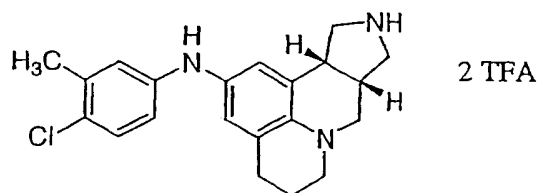
S použitím 4-bróm-3-fluórtoluénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 70.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) (všetky signály široké) δ 8,98 (široký s, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,60 (široký s, 1H), 6,54 (široký s, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 338,4 (M+H)⁺.

Príklad 71

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(4-chlór-3-metylfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

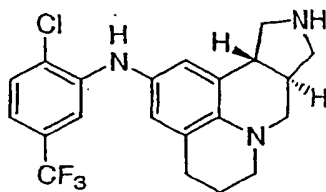


S použitím 5-bróm-2-chlórtoluénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 71.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 354,3 (M+H)⁺.

Príklad 72

(±)-trans-N-[2-Chlór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amín



Roztok (±)-trans-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu (100 mg, 0,304 mmol), natrium-terc-butoxidu (58 mg, 0,608 mmol) a 3-bróm-4-chlórbenzotrifluoridu (95 mg, 0,365 mmol) v bezvodom toluéne (6 ml) sa zbaví vzduchu argónom pri teplote 85 °C v priebehu 15 min. Roztok sa mierne ochladí a pridá sa zmes tuhého Pd₂(dba)₃ (5,6 mg, 6,1 μmol) a tuhého BINAP (11 mg, μmol). Banka sa uzavrie zátkou za pretlaku argónu a zahrievanie pokračuje pri teplote 85 °C cez noc. Po ukončení reakcie, ktorá sa dokazuje tým, že analýza chromatografiou na tenkej vrstve nevykazuje prítomnosť východiskového anilínu, sa roztok ochladí a zriedi éterom. Červená suspenzia sa prefiltruje Celitom 521 a odparí sa za zníženého tlaku za získania surového biarylamínu chráneného N-Boc vo forme červenej olejovitej kvapaliny (101 mg). Surový produkt sa purifikuje chromatografiou na silikagéli na zariadení Isco

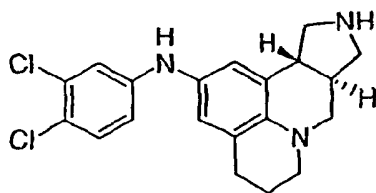
Combiflash s použitím kartridže RediSep 10-g a gradientovej elúcie s 5 až 75 % etylacetátu v hexáne. Roztok produktu chráneného N-Boc v dichlórmetáne (4 ml) sa ochladí na teplotu 0 °C a spracuje kyselinou trifluóroctovou (250 µl). Vymiznutie látky chránenej N-Boc sa sleduje chromatografiou na tenkej vrstve (elúcia zmesou hexán/etylacetát 1:1) v priebehu 8 h. Trifluóracetátový roztok sa potom zalkalizuje 3 N roztokom hydroxidu sodného na pH > 12 a extrahuje dichlórmetánom. Odparenie extraktov poskytuje 21 mg zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 72 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (široký s, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,90 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz), 3,29 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,51 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz), 5,96 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,34 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 408 (M+H) $^+$.

Príklad 73

(±)-trans-N-(3,4-Dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amín



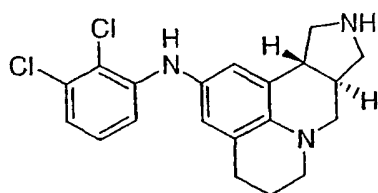
S použitím 3,4-dichlórbrombenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 72 sa (±)-trans-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 73 vo forme hnedavej tuhej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (široký s, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 2,90 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz), 3,10-3,50 (m, 5H), 3,54 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz), 5,34 (široký s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,16 (s, 1H, $J = 8,7$ Hz)

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 374 (M+H)⁺.

Príklad 74

(±)-trans-N-(2,3-Dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amín



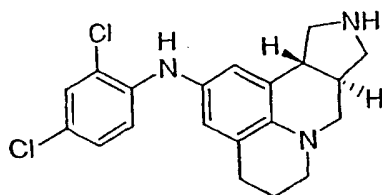
S použitím 2,3-dichlórbrombenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 72 sa (±)-trans-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 74 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (široký s, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,95 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 3,30-3,55 (m, 5H), 3,54 (dd, 1H, J = 9,5, 7,0 Hz), 5,93 (široký s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, J = 8,1 Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 374 (M+H)⁺.

Príklad 75

(±)-trans-N-(2,4-Dichlórfenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amín



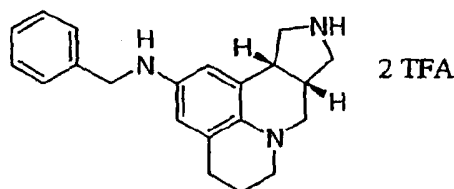
S použitím 2,4-dichlórbrombenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 72 sa ($\pm$)-trans-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 75 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (široký s, 1H), 1,70-1,90 (široký s, 1H), 1,90-2,20 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 4H), 2,91 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 3,30-3,60 (m, 5H), 3,54 (m, 1H), 5,78 (široký s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,25 (s, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 76

bis-Trifluóracetátová soľ ($\pm$)-cis-N-benzyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



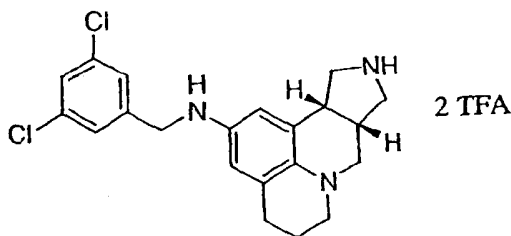
K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 17, časť B (80 mg, 0,24 mmol) v 5 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá benzaldehyd (28 mg, 0,26 mmol), rozdrvené molekulárne sitá 0,4 nm a tri kvapky ľadovej kyseliny octovej. Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa pridá natrium-triacetoxybórhydrid (76 mg, 0,36 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 3 h a potom sa pridá vodný hydroxid amónny. Zmes sa extrahuje metylénchloridom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom draselným a odparí. Zvyšok sa vyberie 10 ml metylénchloridu a potom sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 3 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia s gradientom

voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 76 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 320,3 (M+H)⁺.

Príklad 77

bis-Trifluóracetátová soľ (±)-cis-N-(3,5-dichlórbenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



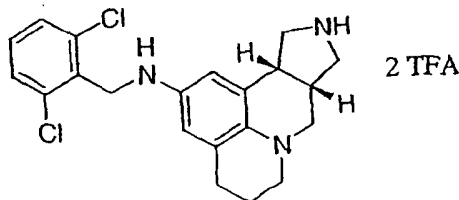
S použitím 3,5-dichlórbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa (±)-cis-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 17, časť B prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 77 vo forme práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) (všetky signály široké) δ 8,85 (široký s, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 6,14 (široký s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 6,14 (široký s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,05-2,75 (m, 5H), 2,70-2,50 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,2 (M+H)⁺.

Príklad 78

bis-Trifluóracetátová soľ (±)-cis-N-(2,6-dichlórbenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

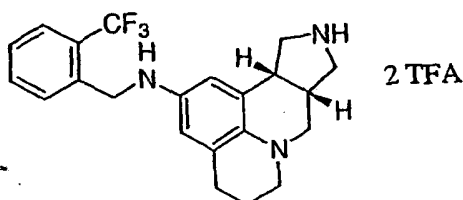


S použitím 2,6-dichlórbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 17, časť B prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 78 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,2 (M+H)⁺.

Príklad 79

bis-Trifluóracetátová soľ ($\pm$)-cis-N-[2-(trifluórmetyl)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

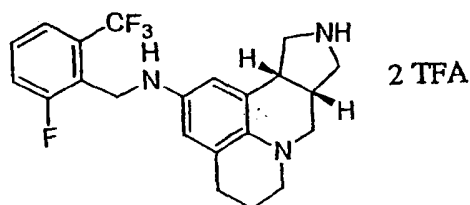


S použitím 2-trifluórmetylbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 79 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,3 (M+H)⁺.

Príklad 80

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-[2-fluór-6-(trifluórmetyl)benzyl]-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

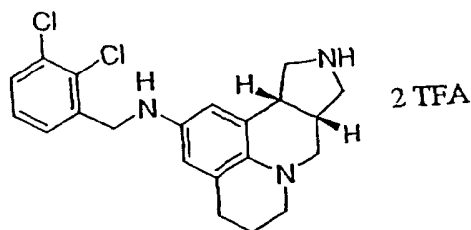


S použitím 2-fluór-6-trifluórmetylbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 80 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 406,3 (M+H)⁺.

Príklad 81

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,3-dichlórbenzyl)-5,6,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

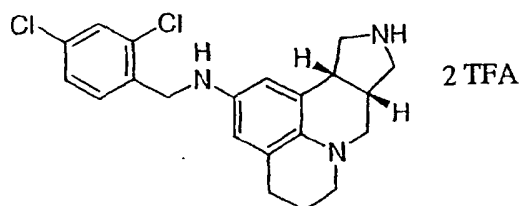


S použitím 2,3-dichlórbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 81 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,4 (M+H)⁺.

Príklad 82

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,4-dichlórbenzyl)-5,6,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

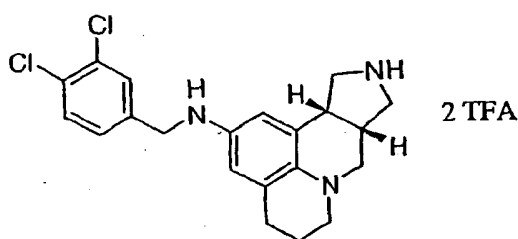


S použitím 2,4-dichlórbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 82 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,2 (M+H)⁺.

Príklad 83

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(3,4-dichlórbenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu



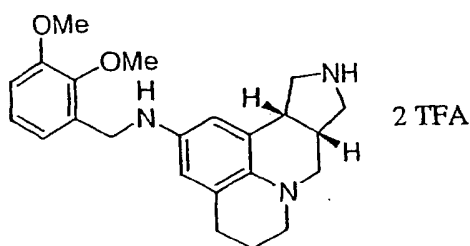
S použitím 3,4-dichlórbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 83 vo forme práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (voľnej bázy) (CDCl₃) δ 7,47 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (dd, 1H), 6,23 (zdanl. s, 1H), 6,20 (zdanl. s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,41-3,28 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,4 (M+H)⁺.

Príklad 84

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,3-dimetoxybenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

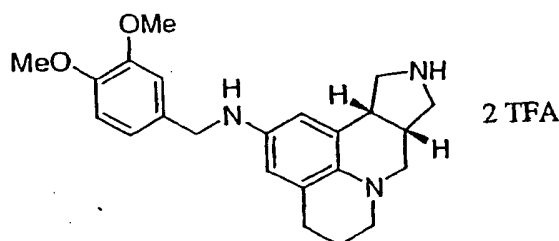


S použitím 2,3-dimetoxybenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 84 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 380,4 (M+H)⁺.

Príklad 85

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(3,4-dimetoxybenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

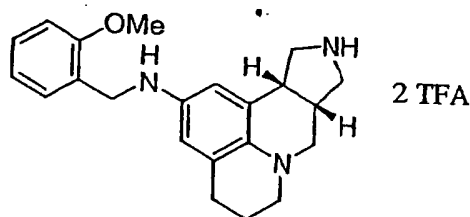


S použitím 3,4-dimetoxybenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 85 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 380,4 (M+H)⁺.

Príklad 86

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-metoxybenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

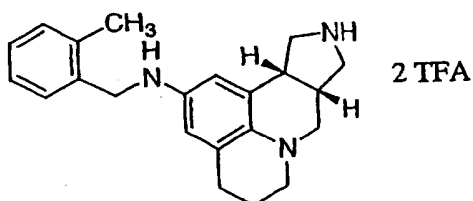


S použitím 2-metoxybenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 86 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 350,5 (M+H)⁺.

Príklad 87

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2-metylbenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

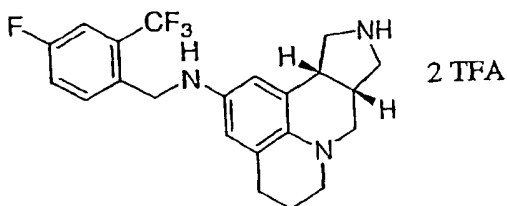


S použitím o-tolualdehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 87 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 334,5 (M+H)⁺.

Príklad 88

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[4-fluór-2-(trifluórmetyl)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

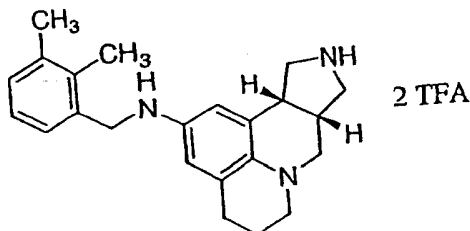


S použitím 4-fluór-2-trifluórmetylbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 88 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 406,5 (M+H)⁺.

Príklad 89

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-(2,3-dimetylbenzyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

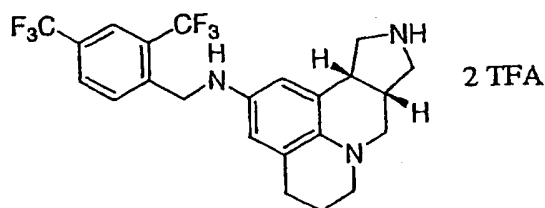


S použitím 2,3-dimetylbenzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 89 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 348,5 (M+H)⁺.

Príklad 90

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

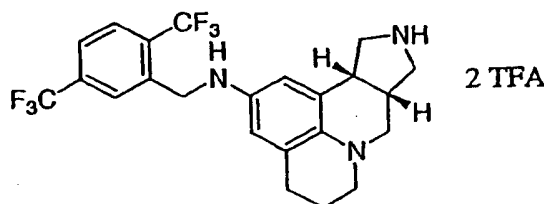


S použitím 2,4-bis(trifluórmetyl)benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 90 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 456,5 (M+H)⁺.

Príklad 91

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[3,5-bis(trifluórmetyl)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

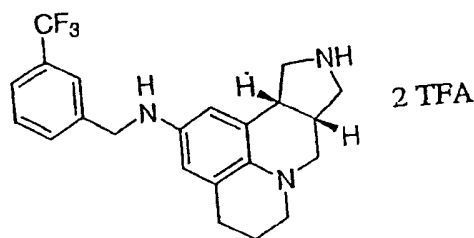


S použitím 2,5-bis(trifluórmetyl)benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 91 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 456,5 (M+H)⁺.

Príklad 92

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[3-(trifluórmetyl)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

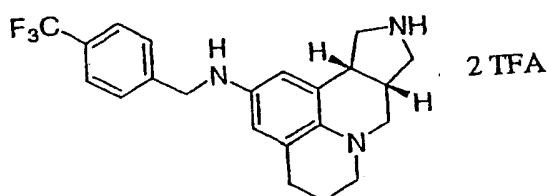


S použitím 3-(trifluórmetyl)benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8)-karboxylát z príkladu 37, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 92 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,5 (M+H)⁺.

Príklad 93

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[4-(trifluórmetyl)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

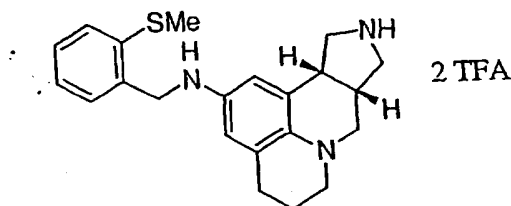


S použitím 4-(trifluórmetyl)benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 93 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 388,5 (M+H)⁺.

Príklad 94

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[2-(metyltio)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-2-amínu

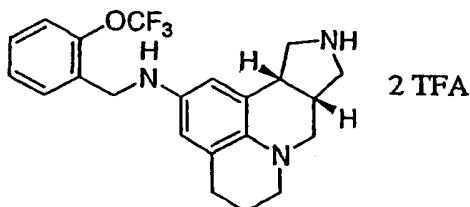


S použitím 2-(metyltio)benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrulo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 94 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 366,5 (M+H)⁺.

Príklad 95

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-N-[2-(trifluórmetoxy)benzyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrulo[3,4-c]chinolín-2-amínu

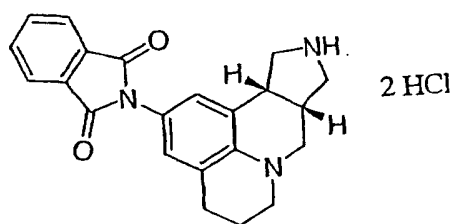


S použitím 2-(trifluórmetoxy)benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa terc-butyl-(8aR,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrulo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylát z príkladu 37, časť A, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 95 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 404,5 (M+H)⁺.

Príklad 96

bis-Hydrochlorid 2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrulo[3,4-c]chinolín-2-yl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu



K roztoku terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 37, časť A (150 mg, 0,46 mmol) v 10 ml toluénu sa pridá ftalanhydrid (70 mg, 0,46 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 110 °C počas 3 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania imidového medziproduktu.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 460,4 (M+H)⁺.

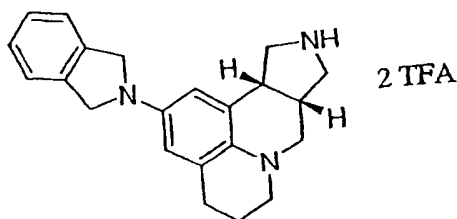
Podiel tejto látky (50 mg, 0,11 mmol) sa mieša v 4 ml 2 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej v 1,4-dioxáne pri teplote okolia počas 3 h. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a zvyšok sa tritureje éterom a vysuší sa za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 96 vo forme práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 9,50 (široký s, 1H), 9,35 (široký s, 1H), 7,97-7,83 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-2,85 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 360,4 (M+H)⁺.

Príklad 97

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-2-(1,3-dihydro-2H-izoindol-2-yl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

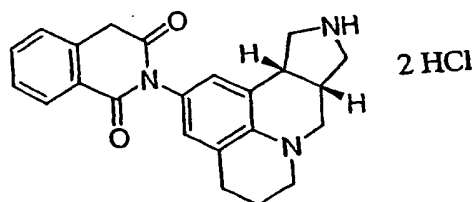


K roztoku imidového medziproduktu z príkladu 96 (120 mg, 0,27 mmol) v 10 ml tetrahydrofuránu sa pridá komplex borán-tetrahydrofurán (2,7 ml 1 M roztoku boránu v tetrahydrofuráne, 2,7 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 70 °C počas 3 h a potom sa ochladí na teplotu 0 °C a pomaly sa pridáva metanol. Roztok sa odparí a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa. Zvyšok sa vyberie 10 ml metylénchloridu a potom sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 3 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 97 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 332,4 (M+H)⁺.

Príklad 98

bis-Hydrochlorid 2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinol-2-yl]-1,3(2H,4H)-izochinolíndiónu



K roztoku terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 37, časť A (150 mg, 0,46 mmol) v 10 ml toluénu sa pridá homoftalhydrid (75 mg, 0,46 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 110 °C počas 24 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania imidového medziproduktu.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 474,5 (M+H)⁺.

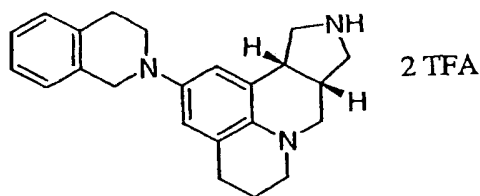
Podiel tejto látky (50 mg, 0,11 mmol) sa mieša v 4 ml 2 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej v 1,4-dioxáne pri teplote okolia počas 3 h. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a zvyšok sa tritureuje éterom a vysuší sa za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 98 vo forme práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso- D_6) δ 9,54 (široký s, 1H), 9,43 (široký s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,67 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,50-7,35 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,4 (M+H) $^+$.

Príklad 99

bis-Trifluóracetátová soľ (8aR,11aR)-2-(3,4-dihydro-2(1H)-izochinolyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

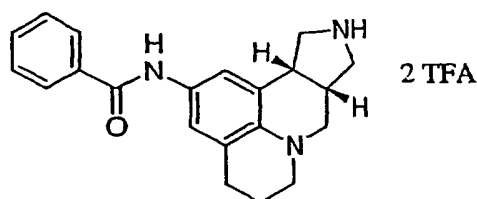


K roztoku imidového medziproduktu z príkladu 98 (100 mg, 0,22 mmol) v 10 ml tetrahydrofuránu sa pridá komplex borán-tetrahydrofurán (2,2 ml 1 M roztoku boránu v tetrahydrofuráne, 2,2 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 70 °C počas 3 h a potom sa ochladí na teplotu 0 °C a pomaly sa pridáva metanol. Roztok sa odparí a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagelu a odparí sa. Zvyšok sa vyberie 10 ml metylénchloridu a potom sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 3 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 99 vo forme práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 346,4 (M+H)⁺.

Príklad 100

bis-Trifluóracetátová soľ N-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinol-2-yl]benzamidú



K roztoku terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 37, časť A (111 mg, 0,34 mmol) v 10 ml metylénchloridu sa pridá benzoylchlorid (52 mg, 0,37 mmol) a trietylamín (0,20 m. 1,35 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 24 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagelu a odparí sa za získania amidového medziproduktu.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 434,4 (M+H)⁺.

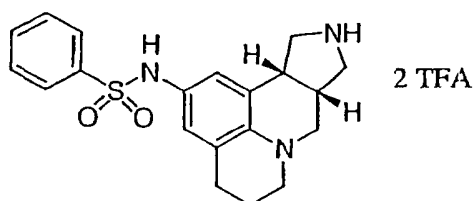
Tento medziprodukt sa vyberie 10 ml metylénchloridu a potom sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 3 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 100 vo forme práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,89 (široký s, 2H), 7,86 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,28 (s, H), 7,16 (s, 1H), 3,50-3,32 (m, 4H), 3,07-2,90 (m, 5H), 2,77-2,62 (m, 3H), 1,94-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 334,4 (M+H)⁺.

Príklad 101

bis-Trifluóracetátová soľ N-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinol-2-yl]benzénsulfónamidu



K roztoku terc-butyl-(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-10(8H)-karboxylátu z príkladu 37, časť A (111 mg, 0,34 mmol) v 10 ml metylénchloridu sa pridá benzénsulfonylchlorid (65 mg, 0,37 mmol) a trietylamín (0,20 ml, 1,35 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 24 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania sulfónamidového medziproduktu.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 470,4 (M+H)⁺.

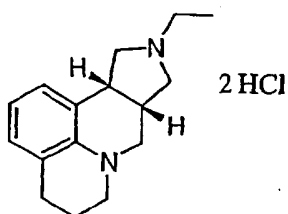
Tento medziprodukt sa vyberie 10 ml metylénchloridu a potom sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 3 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 101 vo forme práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,93 (široký s, 2H), 7,70 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,63-7,50 (m, 3H), 6,56 (d, H, J = 1,8 Hz), 6,50 (zdanl. d, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 4H), 2,82-2,58 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 370,4 (M+H)⁺.

Príklad 102

bis-Hydrochlorid (±)-cis-10-etyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrulo[3,4-c]chinolínu



K roztoku (±)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrulo[3,4-c]chinolínu, voľnej bázy z príkladu 11, (135 mg, 0,63 mmol) v 5 ml metylénchloridu sa pridá trietylamin (127 mg, 1,26 mmol) a acetylchlorid (52 mg, 0,66 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 24 h. Potom sa zmes zriedi etylacetátom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa za získania amidového medziproduktu. Tento amid sa rozpustí v tetrahydrofuráne a potom sa pridá komplex borán-tetrahydrofurán (3,8 ml 1M roztoku boránu v tetrahydrofuráne, 3,8 mmol). Roztok sa mieša pri teplote okolia počas 4 h a potom sa po kvapkách pridáva metanol. Roztok sa odparí a zvyšok sa rozpustí v zmesi metanol/1 N roztok kyseliny chlorovodíkovej 1:1 a mieša sa pri teplote refluxu počas 1 h. Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 24 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania amidového medziproduktu. Tento amid sa rozpustí v tetrahydrofuráne a potom sa pridá komplex borán-tetrahydrofuránu (3,8 ml 1M boránu v tetrahydrofuráne, 3,8 mmol). Roztok sa mieša pri teplote okolia počas 4 h a potom sa po kvapkách pridá metanol. Zmes sa odparí a rozpustí sa v zmesi metanol/1N roztok kyseliny chlorovodíkovej 1:1 a mieša sa pri teplote varu pod spätným chladičom počas 1 h. Reakčná zmes sa ochladí a odparí. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 101 vo forme práškovej látky. Reakčná zmes sa ochladí a odparí. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou

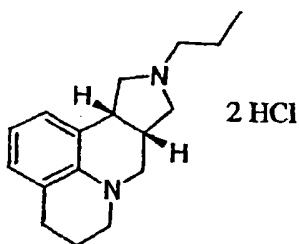
vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) a frakcie obsahujúce produkt sa odparia, zalkalizujú nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahujú sa dvakrát etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a odparia na voľnú bázu. Zvyšok sa vyberie zmesou éter/etanol zhruba 4:1 a pridá sa 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (1,0 ml, 2,0 mmol). Výsledná tuhá látka sa prefiltruje, premyje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 102 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso}-\text{D}_6$) δ 11,33 (široký s, 1H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,68-6,58 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,73-2,65 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 243,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 103

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-10-propyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolínu



S použitím propionylchloridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 102 sa ($\pm$)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín, voľná báza z príkladu 11, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 103 vo forme šedobielej práškovej látky.

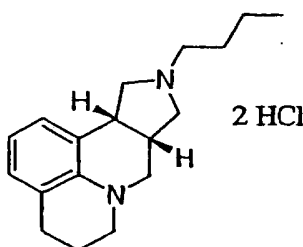
Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso}-\text{D}_6$) δ 11,10 (široký s, 1H), 6,90-6,77 (m, 2H), 6,63-6,55 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,67-3,58

(m, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,15-2,93 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,70-2,63 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 3H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 257,1 (M+H)⁺.

Príklad 104

bis-Hydrochlorid (±)-cis-10-butyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]-pyrulo[3,4-c]chinolínu



K roztoku (±)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrulo[3,4-c]chinolínu, voľnej bázy z príkladu 11 (124 mg, 0,58 mmol) v 5 ml 1,4-dioxánu sa pridá n-butylbromid (79 mg, 0,58 mmol), uhličitan draselný (160 mg, 1,16 mmol) a jodid draselný (10 mg, 0,06 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 90 °C počas 24 h. Potom sa ochladí, zriedi etylacetátom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a odparí sa. Zvyšok sa purifikuje preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) a frakcie obsahujúce produkt sa odparia, zalkalizujú nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahujú dvakrát etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a odparia na voľnú bázu. Zvyšok sa vyberie zmesou éter/etanol zhruba 4:1 a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (1,0 ml, 2,0 mmol). Výsledná tuhá látka sa odfiltruje, premyje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 104 vo forme šedobielej práškovej látky.

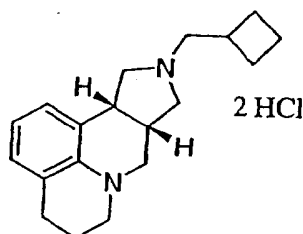
Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 6,90-6,78 (m, 2H), 6,62-6,55 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,50-3,35

(m, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,73-2,63 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,91-0,83 (m, 3H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 271,2 (M+H)⁺.

Príklad 105

bis-Hydrochlorid (±)-cis-10-(cyklobutylmetyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



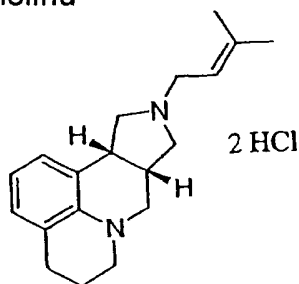
S použitím brómmetylcyklobutánu a podľa spôsobov opísaných v príklade 104 sa (±)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín, voľná báza z príkladu 11, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 105 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 11,10 (široký s, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 3H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,90-2,65 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 7H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 283,2 (M+H)⁺.

Príklad 106

bis-Hydrochlorid (±)-cis-10-(3-metyl-2-butenyl)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



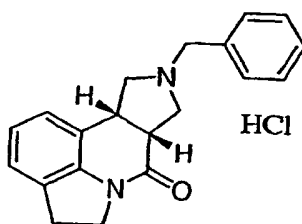
S použitím 4-bróm-2-metyl-2-buténu a podľa spôsobov opísaných v príklade 104 sa ($\pm$)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín, voľná báza z príkladu 11, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 106 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso- D_6) δ 11,05 (široký s, 1H), 6,86 (t, 1H, $J = 6,2$ Hz), 6,81 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,59 (q, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,33-5,27 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,50-3,25 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,64 (s, 3H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 283,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 107

Hydrochlorid ($\pm$)-cis-9-benzyl-4,5,8,9,10,11a-hexahydro-dipyrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]-chinolín-7(7aH)-ónu



Časť A

terc-Butyl-1-indolínkarboxylát

K roztoku di-terc-butyl-dikarbonátu (47,2 g, 21,6 mmol) v 150 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote okolia pridáva po kvapkách z dávkovacieho lievika indolín (24,5 g, 20,6 mmol) pri rýchlosti udržiujúcej ustálené vyvíjanie plynu. Pridávanie sa ukončí v priebehu zhruba 45 min a potom sa reakčná zmes mieša počas 3 h. Zmes sa prefiltruje vrstvou silikagélu a odparí sa vo vákuu. Všetok prebytočný di-terc-butyl-dikarbonát sa odparí zahrievaním na teplotu 70 °C vo vysokom vákuu. Získa sa 44 g (97 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A, ktorá sa používa bez purifikácie.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,85 a 7,50 (veľmi široké singlety, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 3,99 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz), 3,11 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz), 1,59 (s, 9H).

Časť B

terc-Butyl-7-formyl-1-indolíňkarboxylát

K roztoku terc-butyl-1-indolíňkarboxylátu (10,0 g, 45,6 mmol) v 200 ml dietyléteru sa pri teplote -78°C pridá N,N,N',N'-tetrametyletyléndiamín (8,3 ml, 54,7 mmol) a potom sek-butyllítium (42,0 ml 1,3 M v cyklohexáne, 54,7 mmol) po kvapkách z dávkovacieho lievika. Zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 1 h a potom sa pridáva po kvapkách N,N-dimetylformamid (5,3 ml, 68,4 mmol) v 10 ml dietyléteru a výsledná zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 1 h. Reakcia sa ukončí pridaním 25 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a potom sa zmes zriedi vodou a etylacetátom. Organické vrstvy sa premyjú 10 % vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 6:1) za získania 6,0 g, (53 %) zlúčeniny podľa nadpisu vo forme olejovitej kvapaliny, ktorá státím tuhne.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,12 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz), 7,65 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,19 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 3,09 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz), 1,53 (s, 9H).

Časť C

Etyl-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrolo[3,2,1-ij]chinolín-5-karboxylát

K roztoku terc-butyl-7-formyl-1-indolíňkarboxylátu (6,0 g, 24,2 mmol) v 150 ml benzénu v banke vybavenej Dean-Starkovým lapačom a spätným chladičom sa pridá dietylmalonát (3,89 g, 24,3 mmol), piperidín (0,27 ml, 2,67 mmol) a kyselina benzoová (0,30 g, 2,43 mmol). Výsledný roztok sa mieša pri teplote 80°C počas 24 h s odberom vody v Dean-Starkovom lapači. Reakčná zmes sa potom ochladí, premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu

sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania 9,4 g diesterového medziproduktu. Táto látka sa rozpustí v 40 ml metylénchloridu a potom sa pridá 10 ml kyseliny trifluóroctovej. Táto zmes sa nechá mieša pri teplote okolia počas 4 h. Prchavé zložky sa potom odparia vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa na tuhú látku. Táto látka sa trituruje horúcim hexánom, prefiltruje sa a vysuší za získania 2,8 g (47 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti C vo forme hnedavého prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J = 8,0, 0,8$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 7,1, 0,9$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,53-4,38 (m, 4H), 3,45 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Časť D

($\pm$)-cis-Etyl-9-benzyl-7-oxo-4,5,8,9,10,10a-hexahydro-dipyrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-7a(7H)-karboxylát

K roztoku etyl-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrolo[3,2,1-ij]chinolín-5-karboxylátu (2,53 g, 10,4 mmol) v 30 ml metylénchloridu sa pridá N-(metoxymetyl)-N-(trimetylsilylmetyl)benzylamín (4,9 g, 20,8 mmol) a kyselina trifluóroctová (0,16 ml, 2,1 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 40 °C počas 4 h. Nechá sa vychladnúť a odparí sa. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu časti D, ktorá sa použije bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 377,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Časť E

Hydrochlorid ($\pm$)-cis-9-benzyl-4,5,8,9,10,10a-hexahydrodipyrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]-chinolín-7(7aH)-ónu

K roztoku ($\pm$)-cis-etyl-9-benzyl-7-oxo-4,5,8,9,10,10a-hexahydro-dipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-7a(7H)-karboxylátu (3,9 g, 10,4 mmol) v 50 ml 1,4-dioxánu sa pridá 50 ml 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a výsledná zmes sa mieša pri teplote 100 °C počas 24 h. Dioxán a väčšina vody sa odparí vo vákuu a zvyšok sa zalkalizuje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú sa vrstvou silikagélu a odparia sa za získania 3,1 g (96 %) ($\pm$)-cis-9-benzyl-4,5,8,9,10,10a-hexahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-7(7aH)-ónu, voľnej bázy, ktorá je dostatočne čistá na použitie bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 305,1 (M+H)⁺.

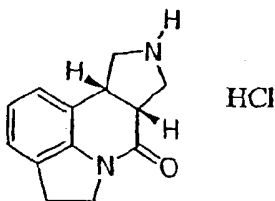
Podiel tejto látky (50 mg, 0,16 mmol) sa rozpustí v 5 ml éteru a 1 ml absolútneho etanolu. Potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,165 ml, 0,33 mmol). Výsledná tuhá látka sa prefiltruje, premyje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu 107 vo forme svetložltej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (dmso-D₆) δ 7,60-7,50 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,21-3,05 (m, 3H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 305,1 (M+H)⁺.

Príklad 108

Hydrochlorid ($\pm$)-cis-4,5,8,9,10,10a-hexahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-7(7aH)-ónu



Časť A

(±)-cis-terc-Butyl-7-oxo-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát

K roztoku (±)-cis-9-benzyl-4,5,8,9,10,10a-hexahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]-chinolín-7(7aH)-ónu, voľnej bázy z príkladu 107, (3,2 g, 10,5 mmol) v 50 ml absolútneho etanolu sa pridá di-terc-butyl-dikarbonát (2,41 g, 11,0 mmol) a Pearlmanov katalyzátor (20 % hydroxidu paladnatého na uhlíku) (0,6 g). Táto zmes sa mieša pri tlaku vodíka 0,1 MPa za udržiavania tejto atmosféry počas 2 h pri teplote okolia. Zmes sa prefiltruje vrstvami celitu/silikagélu a odparí sa vo vákuu za získania 3,15 g (95 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A, ktorá sa používa bez purifikácie.

Časť B

Hydrochlorid (±)-cis-4,5,8,9,10,10a-hexahydrodipyrrolo-[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-7(7aH)-ónu

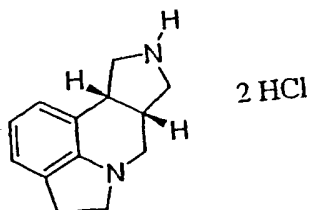
K roztoku (±)-cis-terc-butyl-7-oxo-4,5,7a,8,10,11a-hexahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylátu (100 mg, 0,32 mmol) v 5 ml metylénchloridu sa pridá kyselina trifluóroctová (1 ml). Táto zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa zalkalizuje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahuje chloroformom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia uhličitanom draselným a odparia vo vákuu za získania voľnej bázy. Zvyšok sa rozpustí v 1 ml absolútneho etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,32 mol, 0,64 mmol) a z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší vo vákuu za získania 40 mg (50 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 108 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso- D_6) δ 9,42 (široký s, 1H), 9,20 (široký s, 1H), 7,16 (zdanl. t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,97 (zdanl. t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 214,9 (M+H) $^+$.

Príklad 109

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolínu



Časť A

($\pm$)-cis-terc-Butyl-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát

K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-7-oxo-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylátu z príkladu 108, časť A (3,1 g, 9,86 mmol) v 100 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridáva komplex borán-tetrahydrofurán (59 ml 1M roztoku v tetrahydrofuráne, 59 mmol) z dávkovacieho lievika. Po pridávaní sa reakčná zmes nechá zohriať na teplotu okolia a mieša sa počas 24 h. Reakcia sa ukončí pridávaním metanolu (40 ml) po kvapkách a potom sa prchavé zložky odparia vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje vrstvou silikagélu a odparí sa za získania 2,9 g (97 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A, ktorá sa používa bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 301,1 (M+H)⁺.

Časť B

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolínu

K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylátu (400 mg, 1,33 mmol) v 10 ml metylénchloridu sa pridá kyselina trifluóroctová (3 ml). Táto zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 h a

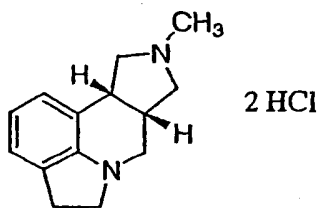
potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa zalkalizuje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahuje chloroformom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom draselným a odparia sa vo vákuu za získania voľnej bázy. Podiel tohto zvyšku (100 mg, 0,50 mmol) sa rozpustí v 1 ml absolútneho etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,75 ml, 1,5 mmol) a z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 50 mg (37 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 109 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 9,70 (šíroký s, 1H), 9,40 (šíroký s, 1H), 6,99 (zdanl. t, 2H), 6,73 (zdanl. t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,21 (q, 1H, $J = 8,2$ Hz), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 5H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 200,8 ($M+H$) $^+$.

Príklad 110

Hydrochlorid ($\pm$)-cis-9-metyl-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'ij]-chinolínu



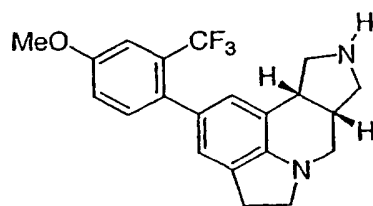
K roztoku ($\pm$)-cis-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'ij]-chinolínu, voľnej bázy z príkladu 109, (140 mg, 0,70 mmol) v 10 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá 37 % vodný roztok formaldehydu (0,125 ml, 1,4 mmol) a natrium-triacetoxybórhydrid (0,45 g, 2,1 mmol). Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa reakcia ukončí pridaním vody. Zmes sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a

odparia vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (1,05 ml, 2,1 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania 100 mg (50 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 110 vo forme šedobielej práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 214,9 (M+H)⁺.

Príklad 111

(±)-cis-2-[4-Metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín



Časť A

(±)-cis-terc-Butyl-2-bróm-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát

Spôsobmi opísanými v príklade 27, časť A, sa (±)-cis-terc-butyl-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu časti A, ktorá sa použije bez purifikácie.

Časť B

(±)-cis-2-[4-Metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín

S použitím [4-metoxy-2-(trifluórmetyl)]benzénborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na (±)-cis-2-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]-

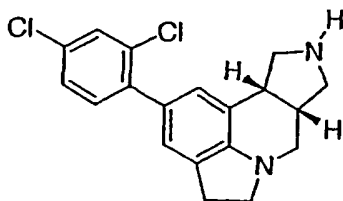
chinolín vo forme trifluóracetátovej soli po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami C18, elúcia pri gradiente voda/acetonitril s 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje sa chloroformom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší uhlíčitanom draselným a odparí sa na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 111 vo forme voľnej bázy.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,24-7,20 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,5$ Hz), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (dd, 1H, $J = 11,1, 7,9$ Hz), 3,50-3,25 (m, 4H), 3,15-2,95 (m, 5H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H, $J = 10,1, 7,9$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 375,3 (M+H) $^+$.

Príklad 112

($\pm$)-cis-2-(2,4-Dichlórfenyl)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]-chinolín

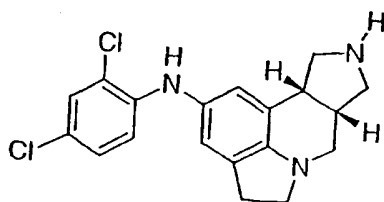


S použitím 2,4-dichlórbenzénborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-bróm-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na ($\pm$)-cis-2-(2,4-dichlórfenyl)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín vo forme trifluóracetátovej soli po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec C18 s reverznými fázami, pri gradiente voda/acetonitril s 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným hydroxidom amónnym, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší uhlíčitanom draselným a odparí sa za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 112 vo forme voľnej bázy.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 345,2 (M+H) $^+$

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,46 (q, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 3,58 (dd, 1H, $J = 10,9, 7,7$ Hz), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,15-2,95 (m, 5H), 2,90-2,77 (m, 2H).

Príklad 113



Časť A

(±)-cis-terc-Butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát

Podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť A sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu časti A vo forme hnedavej tuhej látky, ktorá sa použije bez purifikácie.

Časť B

(±)-cis-N-(2,4-Dichlórfenyl)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]-chinolín-2-amín

S použitím 1-bróm-2,4-dichlórbenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa (±)-cis-terc-butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na (±)-cis-N-(2,4-dichlórfenyl)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín vo forme bis-trifluóracetátovej soli získanej po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje chloroformom, premyje nasýteným

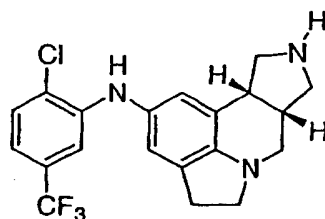
roztokom chloridu sodného, vysuší uhličitanom draselným a odparí sa na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 113 vo forme voľnej bázy.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,71 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,57 (dd, 1H, $J = 11,5, 7,5$ Hz), 3,49 (q, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,35-3,20 (m, 3H), 3,12 (dd, 1H, $J = 11,6, 7,5$ Hz), 3,07-2,93 (m, 3H), 2,84 (dd, 1H, $J = 10,3, 7,8$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 360,3 (M+H) $^+$.

Príklad 114

($\pm$)-cis-N-[2-Chlór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrol[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín

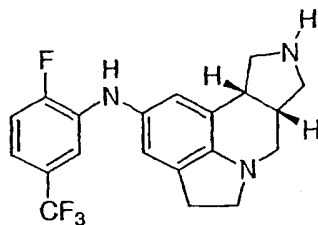


S použitím 3-bróm-4-chlórbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na ($\pm$)-cis-N-[2-chlór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrrolo-[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín vo forme bis-trifluóracetátovej soli získanej po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje chloroformom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa uhličitanom draselným a odparí sa na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 114 vo forme voľnej bázy.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 394,4 (M+H) $^+$.

Príklad 115

(±)-cis-N-[2-Fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín

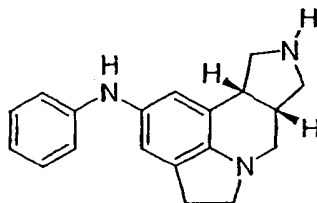


S použitím 3-bróm-4-chlórbenzotrifluoridu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa (±)-cis-terc-butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na (±)-cis-N-[2-chlór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]-chinolín-2-amín vo forme bis-trifluóracetátovej soli získanej po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje chloroformom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa uhličitanom draselným a odparí na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 115 vo forme vodnej bázy.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 378,3 (M+H)⁺.

Príklad 116

(±)-cis-N-Fenyl-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín



S použitím brómbenzénu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa (±)-cis-terc-butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyról[3,4-c:3',2',1'-ij]-

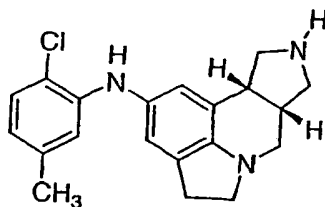
chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na ($\pm$)-cis-N-fenyl-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín vo forme bis-trifluóracetátovej soli získanej po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje chloroformom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší uhličitanom draselným a odparí sa na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 116 vo forme voľnej bázy.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,12 (zdanl. t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 6,80-6,65 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 5,37 (široký s, 1H), 3,37 (dd, 1H, $J = 11,1, 7,5$ Hz), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 392,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 117

($\pm$)-cis-N-(2-Chlór-5-metylphenyl)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín



S použitím 3-bróm-4-chlórtoľuenu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časť B a C, sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na ($\pm$)-cis-N-(2-chlór-5-metylphenyl)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín vo forme bis-trifluóracetátovej soli získanej po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje sa chloroformom, premyje nasýteným

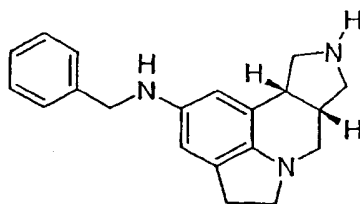
roztokom chloridu sodného, vysuší sa uhličitanom draselným a odparí sa na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 117 vo forme voľnej bázy.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,18 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,91 (s, 1H), 6,71 (zdanl. s, 2H), 6,52 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 5,83 (s, 1H), 3,79 (dd, 1H, $J = 11,4, 8,1$ Hz), 3,63 (dd, 1H, $J = 11,5, 7,1$ Hz), 3,54 (q, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,37-3,22 (m, 3H), 3,15 (dd, 1H, $J = 11,3, 8,4$ Hz), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,85 (dd, 1H, $J = 10,4, 7,5$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 340,3 (M+H) $^+$.

Príklad 118

($\pm$)-cis-N-Benzyl-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín

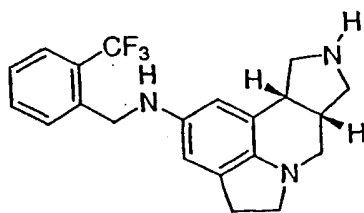


S použitím benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na ($\pm$)-cis-N-benzyl-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrulo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín vo forme bis-trifluoáctátovej soli získanej po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje chloroformom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa uhličitanom draselným a odparí sa na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 118 vo forme voľnej bázy.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 306,3 (M+H) $^+$.

Príklad 119

(±)-cis-N-[2-Trifluórmetyl]benzyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrlo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín



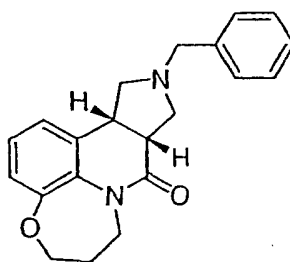
S použitím 2-(trifluórmetyl)benzaldehydu a podľa spôsobov opísaných v príklade 76 sa (±)-cis-terc-butyl-2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahydrodipyrlo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-9(7H)-karboxylát prevedie na (±)-cis-N-[2-(trifluórmetyl)benzyl]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-oktahydrodipyrlo[3,4-c:3',2',1'-ij]chinolín-2-amín vo forme bis-trifluóracetátovej soli získanej po purifikácii vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej). Z tejto látky sa uvoľní báza vodným roztokom hydroxidu amónneho, extrahuje chloroformom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa uhličitanom draselným a odparí sa na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 119 vo forme voľnej bázy.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,37 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 6,14 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 4,47 (s, 2H), 3,70 (dd, 1H, $J = 11,4, 8,1$ Hz), 3,56 (dd, 1H, $J = 11,9, 7,5$ Hz), 3,45 (q, 1H, $J = 7,7$ Hz), 3,28-3,10 (m, 3H), 3,05 (dd, 1H, $J = 11,5, 8,3$ Hz), 2,97-2,85 (m, 4H), 2,72 (dd, 1H, $J = 11,5, 8,6$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 374,3 (M+H) $^+$.

Príklad 120

(±)-cis-11-Benzyl-6,7,10,11,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pyrlo[3,4-c]chinolín-9(9H)-ón



Časť A

terc-Butyl-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-karboxylát

Roztok 2,3,5,4-tetrahydro-1,5-benzoxazepínu (2,6 g, 17,4 mmol) v 20 ml metylénchloridu a 20 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného sa zbaví vzduchu prúdom argónu a potom sa pridá di-terc-butyl-dikarbonát (4,2 g, 19,2 mmol). Výsledná dvojfázová zmes sa mieša pri teplote 40 °C počas 24 h za energického miešania. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi etylacetátom, premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 8:1) za získania 2,3 g (53 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,21 (široký s, 1H), 7,10 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 7,00 (zdanl. d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 4,20-4,07 (široký m, 2H), 3,77-3,65 (široký m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,42 (široký s, 9H).

Časť B

terc-Butyl-6-formyl-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-karboxylát

K roztoku terc-butyl-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-karboxylátu (2,15 g, 8,68 mmol) v 50 ml dietyléteru sa pri teplote -78 °C pridá N,N,N',N'-tetrametyletyléndiamín (1,6 ml, 10,35 mmol) a potom sek-butyllítium (8,0 ml 1,3 M roztoku v cyklohexáne, 10,35 mmol) po kvapkách z dávkovacieho lievika. Zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas 1 h a potom sa po kvapkách pridáva N,N-dimetylformamid (1,0 ml, 12,93 mmol) v 10 ml dietyléteru a výsledná zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas 1 h. Reakcia sa ukončí pridaním 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a zmes sa zriedi vodou a etylacetátom. Organické podiely sa premyjú 10 % vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa

síranom horečnatým a odparia vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 5:1) za získania 2,0 g (84 %) zlúčeniny podľa nadpisu vo forme olejovitej kvapaliny, ktorá je zmesou zlúčeniny podľa nadpisu a 9-formyl-regioizoméru. Táto zmes produktov sa používa ďalej.

Časť C

Etyl-6-oxo-3,4-dihydro-2H,6H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]chinolín-7-karboxylát

K roztoku terc-butyl-6-formyl-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-karboxylátu (1,95 g, 7,03 mmol) v 40 ml benzénu v banke vybavenej Dean-Starkovým lapačom a chladičom sa pridáva dietylmalonát (1,07 ml, 7,03 mmol), piperidín (0,076 ml, 0,77 mmol) a kyselina benzoová (0,09 g, 0,70 mmol). Výsledný roztok sa mieša pri teplote 80 °C počas 24 h a voda sa zhromažďuje v Dean-Starkovom lapači. Reakčná zmes sa potom ochladí, zriedi etylacetátom, premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania 2,9 g diesterového medziproduktu. Táto látka sa rozpustí v 20 ml metylénchloridu a potom sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Táto zmes sa nechá miešať pri teplote okolia počas 4 h. Prchavé zložky sa potom odparia vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje vrstvou silikagélu a odparí sa. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 3:1) za získania 1,3 g necyklizovaného diesteru získaného z nežiaduceho 9-formyl-regioizoméru a 0,55 g (29 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti C.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 4,66 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 4,42 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,31 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,38-2,30 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 274,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Časť D

(±)-cis-Etyl-11-benzyl-9-oxo-6,7,10,11,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-9a(9H)-karboxylát

K roztoku etyl-6-oxo-3,4-dihydro-2H,6H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]chinolín-7-karboxylátu (0,46 g, 1,68 mmol) v 20 ml metylénchloridu sa pridá N-(metoxymetyl)-N-(trimetylsilylmetyl)benzylamín (0,80 g, 3,37 mmol) a kyselina trifluóroctová (0,03 ml, 0,34 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 40 °C počas 2 h. Reakčná zmes sa nechá ochladiť a odparí sa. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa. Zvyšok sa rekryštalizuje so zmesi hexán/etylacetát za získania zlúčeniny časti D.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,37 (ABq, 2H, $J_{AB} = 9,5$ Hz), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,11 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 407,1 (M+H) $^+$.

Časť E

(±)-cis-11-Benzyl-6,7,10,11,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-9(9aH)-ón

K roztoku (±)-cis-etyl-11-benzyl-9-oxo-6,7,10,11,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]-oxazepino[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-9a(9H)-karboxylátu (0,45 g, 1,11 mmol) v 20 ml 1,4-dioxánu sa pridá 20 ml 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a výsledná zmes sa mieša pri teplote 100 °C počas 24 h. Dioxán a väčšina vody sa odparí vo vákuu a zvyšok sa zalkalizuje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahuje etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú sa vrstvou silikagélu a odparia sa za získania 0,33 g (89 %) zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 120 vo forme šedobieleho prášku.

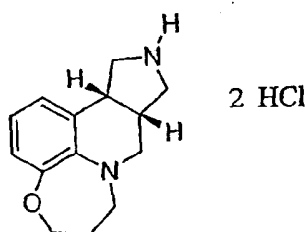
Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,41-7,27 (m, 5H), 6,97-6,81 (m, 3H), 4,60 (dt, 1H), 4,40 (ddd, 1H), 4,13 (ddd, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,82

(široký s, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,56 (t, 1H, $J = 9,9$ Hz), 2,25-2,10 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 335,4 (M+H)⁺.

Príklad 121

bis-Hydrochlorid (±)-cis-6,7,9,9a,10,11,12,12a-oktahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolínu



Časť A

(±)-cis-terc-Butyl-9-oxo-6,7,9a,10,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]-pyrolo[3,4-c]chinolín-11(9H)-karboxylát

K roztoku (±)-cis-11-benzyl-6,7,10,11,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-9(9aH)-ónu, voľnej bázy z príkladu 120, časť E, (215 mg, 0,64 mmol) v 20 ml absolútneho etanolu sa pridá di-terc-butyl-dikarbonát (147 mg, 0,68 mmol) a Pearlmanov katalyzátor (20 % hydroxid paladnatý na uhlíku) (0,05 g). Táto zmes sa mieša pod atmosférou vodíka 0,1 MPa počas 2 h pri teplote okolia. Zmes sa prefiltruje vrstvami celitu/silikagélu a odparí sa vo vákuu za získania 0,21 g (95 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A, ktorá sa použije bez purifikácie.

Nukleárna magnetická rezonancia ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,01-6,88 (m, 3H), 4,58 (dt, 1H), 4,40 (ddd, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Časť B

(±)-cis-terc-Butyl-6,7,9a,10,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-11(9H)-karboxylát

K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-9-oxo-6,7,9a,10,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]-oxazepino[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-11(9H)-karboxylátu (300 mg, 0,87 mmol) v 10 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridáva z dávkovacieho lievika komplex borán-tetrahydrofurán (4,35 ml 1M roztoku v tetrahydrofuráne, 4,32 mmol). Po ukončení pridávania sa reakčná zmes nechá zahriať na teplotu okolia a mieša sa počas 24 h. Reakcia sa ukončí pridávaním metanolu po kvapkách (10 ml) a potom sa prchavé zložky odparia. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí za získania 0,25 mg (87 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti B, ktorá sa použije bez purifikácie.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 331,2 (M+H)⁺.

Časť C

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-terc-butyl-6,7,9,9a,10,12,12a-oktahydro-5H-[1,4]oxazepino-[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu

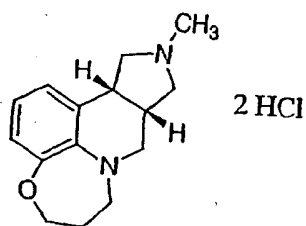
K roztoku ($\pm$)-cis-terc-butyl-6,7,9a,10,12,12a-hexahydro-5H-[1,4]oxazepino-[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolín-11(9H)-karboxylátu (250 mg, 0,76 mmol) v 15 ml metylénchloridu sa pridá kyselina trifluóroctová (4 ml). Táto zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 h a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa zalkalizuje nasýteným vodným roztokom uhličitane sodného a extrahuje chloroformom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia sa vo vákuu za získania voľnej bázy. Táto látka sa purifikuje preparatívnu vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetónitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) a frakcie obsahujúce produkt sa odparia, zalkalizujú nasýteným vodným roztokom uhličitane sodného a extrahujú dvakrát etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a odparia na voľnú bázu. Podiel zvyšku (30 mg, 0,13 mmol) sa vyberie zmesou etér/etanol zhruba 4:1 a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,2 ml, 0,39 mmol). Výsledná tuhá látka sa prefiltruje, premyje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 121 vo forme šedobieleho prášku.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 9,52 (široký s, 1H), 9,30 (široký s, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 4,60 (dt, 1H, $J = 12,0, 5,1$ Hz), 3,77-3,63 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,19-3,06 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,84 (t, 1H, $J = 12,0$ Hz), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 231,0 (M+H) $^+$.

Príklad 122

bis-Hydrochlorid ($\pm$)-cis-11-metyl-6,7,9,9a,10,11,12,12a-oktahydro-5H-[1,4]-oxazepino[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu



K roztoku trifluóracetátovej soli ($\pm$)-cis-6,7,9,9a,10,11,12,12a-oktahydro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pyrolo[3,4-c]chinolínu z príkladu 121 (100 mg, 0,29 mmol) v 10 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá 37 % vodný roztok formaldehydu (0,05 ml, 0,58 mmol) a natrium-triacetoxybórhydrid (0,19 g, 0,87 mmol) a niekoľko kvapiek kyseliny octovej. Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa reakcia ukončí pridaním vody. Zmes sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia vo vákuu. Podiel zvyškov (40 mg, 0,16 mmol) sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a pridá sa 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,25 ml, 0,5 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 122 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 11,20 (široký s, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 4,27 (dt, 1H), 4,00-3,80 (m, 1H), 3,77-3,60 (m,

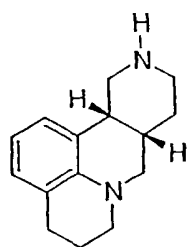
2H), 3,50-3,25 (m, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,88-2,62 (m, 5H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 245,0 (M+H)⁺.

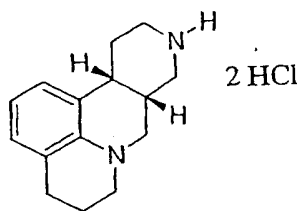
Príklad 123 a 124

bis-Hydrochlorid (±)-cis-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu (príklad 123) a

bis-Hydrochlorid (±)-cis-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,7-naftyridínu (príklad 124)



Pr. 123



Pr. 124

Časť A

(±)-cis-Etyl-10-metylén-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-cyklopenta[c]pyrido-[3,2,1-ij]chinolín-8(8H)-karboxylát

K roztoku etyl-5-oxo-2,3-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolín-6-karboxylátu z príkladu 25, časť A, (0,92 g, 3,58 mmol) v 20 ml tetrahydrofuránu sa pridá 2-[(trimetylsilyl)metyl]-2-propén-1-yl-acetát (1,33 g, 7,15 mmol). Roztok sa zbaví vzduchu prúdom argónu v priebehu 20 min a potom sa pridá octan paladnatý (0,20 g, 0,89 mmol) a trietyl-fosfit (0,65 g, 3,94 mmol). Výsledná zmes sa mieša za varu pod spätným chladičom počas 4 h a potom je reakcia ukončená z 50 % podľa sledovania chromatografiou na tenkej vrstve. Pridajú sa ďalšie podiely 2-[(trimetylsilyl)metyl]-2-propén-1-yl-acetátu (1,33 g, 7,15 mmol), octanu paladnatého (0,22 g, 0,89 mmol) a trietyl-fosfitu (0,65 g, 3,94 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri vare pod spätným chladičom počas ďalších 18 h. Zmes sa ochladí a odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia s gradientom rozpúšťadiel

hexán/etylacetát 9:1 až 6:1) za získania 0,97 g (87 %) zlúčeniny časti A podľa nadpisu.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,06-7,00 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (dt, 1H, $J = 13,2, 5,9$ Hz), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,05 (dq, 1H, $J = 16,6, 2,7$ Hz), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,03 (q, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Časť B

($\pm$)-cis-Etyl-8,10-dioxo-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-cyklopenta[c]pyrido[3,2,1-ij]-chinolín-8a(8H)karboxylát

K roztoku ($\pm$)-cis-etyl-10-metylén-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-cyklopenta[c]pyrido[3,2,1-ij]chinolín-8a(8H)-karboxylátu (0,95 g, 3,05 mmol) v 50 ml zmesi acetón/voda 9:1 sa pri teplote 0°C pridá N-metylmorfolín-N-oxid (0,71 g, 6,1 mmol) a oxid osmičelý (1,2 ml roztoku s koncentráciou 2,5 hmotnostných % v terc-butanole, 0,09 mmol). Výsledná zmes sa nechá miešať pri pomalom zahrievaní na teplotu miestnosti počas 4 h. Reakcia sa ukončí pridaním malého množstva nátrium-bisulfitu a zmes sa mieša počas ďalších 20 min. Zmes sa odparí, zriedi etylacetátom, premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml zmesi acetón/voda 1:1 pri teplote 0°C a potom sa pridá jodistan sodný (0,98 g, 4,58 mmol). Zmes sa nechá miešať pri teplote 0°C počas 4 h a potom sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje vrstvou silikagélu a odparí sa za získania zlúčeniny podľa nadpisu časti B, ktorá sa použije bez purifikácie.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,12-7,06 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,38 (dt, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H, $J = 12,8, 6,3$ Hz), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,22 (ABq, 2H, $J_{\text{AB}} = 18,3$ Hz), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,48 (ABx, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,05 (q, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Časť C

(±)-cis-5,6,8a,9,11,11a-Hexahydro-4H-cyklopenta[c]pyrido[3,2,1-ij]chinolín-8,10-dión

K roztoku (±)-cis-etyl-8,10-dioxo-5,6,9,10,11,11a-hexahydro-4H-cyklopenta[c]-pyrido[3,2,1-ij]chinolín-8a(8H)-karboxylátu (0,76 g, 2,42 mmol) v 30 ml 1,4-dioxánu sa pridá 20 ml 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a výsledný roztok sa mieša pri teplote 100 °C počas 24 h. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi vodou a extrahuje etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú sa vrstvou silikagélu a odparia sa za získania zlúčeniny podľa nadpisu časti C, ktorá sa používa bez purifikácie.

Časť D

bis-Hydrochlorid (±)-cis-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu (príklad 123) a

bis-hydrochlorid (±)-cis-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,7-naftyridínu (príklad 124)

K roztoku (±)-cis-5,6,8a,9,11,11a-hexahydro-4H-cyklopenta[c]pyrido[3,2,1-ij]-chinolín-8,10-diónu (0,58 g, 2,40 mmol) v 6 ml kyseliny metánsulfónovej sa pri teplote 0 °C pridá azid sodný (0,24 g, 3,60 mmol). Reakčná zmes sa mieša za pomalého zohrievania na teplotu miestnosti počas 2 h a po tejto dobe skončí vyvíjanie plynu. Zriedi sa vodou, vyleje do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje dvakrát etylacetátom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa za získania 0,52 g (85 %) bis-laktámového medziproduktu, ktorý sa používa bez purifikácie. Podiel (240 mg, 0,94 mmol) tohto bis-laktámu sa rozpustí v tetrahydrofuráne a potom sa pridá komplex borán-tetrahydrofurán (14,0 ml 1 M roztoku v tetrahydrofuráne, 14,0 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri vare pod spätným chladičom počas 4 h. Zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a pridáva sa pomaly metanol a potom sa výsledná zmes odparí. Zvyšok sa varí pod spätným chladičom v 10 ml zmesi metanol/1 N roztok kyseliny chlorovodíkovej počas 1 h a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Táto zmes sa zalkalizuje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahuje dvakrát chloroformom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia. Zvyšok sa purifikuje

preparatívnu vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (stĺpec s reverznými fázami, elúcia pri gradiente voda/acetonitril za prítomnosti 0,5 % kyseliny trifluóroctovej) za získania 2 eluentov (retenčné časy 9,2 min a 9,9 min). Frakcie prvého eluentu sa odparia, zalkalizujú nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahujú dvakrát chloroformom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia uhličitanom draselným a odparia sa na voľnú bázu. Podiel voľnej bázy (40 mg, 0,17 mmol) sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,25 ml, 0,5 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a táto tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 123 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 6,82-6,75 (m, 2H), 6,50-6,41 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 5H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H).

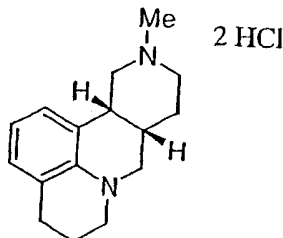
Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 229,4 (M+H) $^+$.

Frakcie druhého eluentu sa odparia, zalkalizujú nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahujú dvakrát chloroformom. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia uhličitanom draselným a odparia sa na voľnú bázu. Podiel voľnej bázy (40 mg, 0,17 mmol) sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,25 ml, 0,5 mmol). Z roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a táto tuhá látka sa tritureuje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 124 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 9,00 (široký s, 1H), 8,65 (široký s, 1H), 6,84 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,48 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 3H), 3,01-2,90 (m, 3H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 3H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 229,4 (M+H) $^+$.

bis-Hydrochlorid (±)-cis-11-metyl-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu



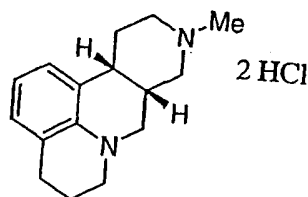
K roztoku (±)-cis-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu, voľnej bázy z príkladu 123, (50 mg, 0,22 mmol) v 10 ml 1,2-dichlórmétánu sa pridá 37 % vodný formaldehyd (0,05 ml, 0,58 mmol) a natrium-triacetoxibórhydrid (0,19 g, 0,87 mmol) a niekoľko kvapiek kyseliny octovej. Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa reakcia ukončí pridaním vody. Zmes sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia vo vákuu. Zvyšok (40 mg, 0,16 mmol) sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,25 ml, 0,5 mmol). V roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 125 vo forme šedobielej práškovej látky.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (dmso- D_6) δ 10,65 (široký s, 1H), 6,77 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,47 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-2,85 (prekrývajúce sa m, 8H), 2,80-2,58 (m, 5H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 243,4 (M+H) $^+$.

Príklad 126

bis-Hydrochlorid (±)-cis-10-metyl-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,7-naftyridínu

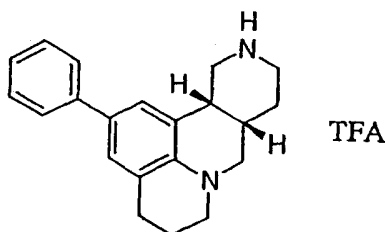


K roztoku (±)-cis-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,7-naftyridínu, voľnej bázy z príkladu 124, (50 mg, 0,22 mmol) v 10 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá 37 % vodný formaldehyd (0,05 ml, 0,58 mmol) a natrium-triacetoxibórhydrid (0,19 g, 0,87 mmol) a niekoľko kvapiek kyseliny octovej. Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 h a potom sa reakcia ukončí pridaním vody. Zmes sa rozdelí medzi chloroform a nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného. Organické podiely sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa uhličitanom draselným a odparia vo vákuu. Zvyšok (40 mg, 0,16 mmol) sa rozpustí v 1 ml etanolu a 5 ml éteru a potom sa pridá 2 M roztok kyseliny chlorovodíkovej v éteri (0,25 ml, 0,5 mmol). V roztoku sa vyzráža tuhá látka. Rozpúšťadlá sa dekantujú a tuhá látka sa tritureje dvakrát éterom a vysuší sa vo vákuu za získania zlúčeniny podľa nadpisu príkladu 126 vo forme šedobielej práškovej látky.

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 243,4 (M+H)⁺.

Príklad 127

Trifluóracetátová soľ (±)-cis-2-fenyl-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu



Časť A

1-Izonikotinoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolín

K roztoku 1,2,3,4-tetrahydrochinolín (3,74 g, 28,1 mmol) v 50 ml metylénchloridu sa pridá izonikotinoyl-chlorid-hydrochlorid (5,0 g, 28,1 mmol) a trietylamín

(7,87 ml, 56,5 mmol). Výsledná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 24 h. Reakčná zmes sa prefiltruje vrstvou silikagélu a odparí sa. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 1:1 za získania 6,7 g (97 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti A.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,47 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,12 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,78 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 6,60 (široký s, 1H), 3,80 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,76 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,02-1,90 (m, 2H).

Časť B

1-[(1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolín

K roztoku 1-izonikotinoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu (6,50 g, 27,3 mmol) v 100 ml acetónu sa pridá benzylbromid (10,8 ml, 90,8 mmol) a výsledný roztok sa mieša pri teplote 70°C počas 4 h. Zmes sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a výsledná tuhá látka sa prefiltruje, premyje acetónom a vysuší sa vo vákuu za získania 8,8 g medziproduktu kvartérnej soli. Táto tuhá látka sa suspenduje v 20 ml absolútneho etanolu, ochladí sa na teplotu 0°C a potom sa pridáva v priebehu 20 min natriumbórhidrid (2,44 g, 64,5 mmol) vo forme roztoku v 25 ml vody a 2,5 ml 50 % hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 3 h. Zriedi sa etylacetátom, premyje sa vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 1:1) za získania 5,6 g (79 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti B.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,35-7,02 (prekrývajúce sa m, 9H), 5,93 (zdanl. s, 1H), 3,81 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,57 (s, 2H), 3,01 (d, 2H, $J = 2,9$ Hz), 2,75 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,27 (zdanl. d, 2H, $J = 1,5$ Hz), 2,02-1,91 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 243,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Časť C

terc-Butyl-4-(3,4-dihydro-1(2H)-chinolylylkarbonyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridínkarboxylát

K roztoku 1-[(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolínu (5,7 g, 17,1 mmol) v 1,2-dichlóretáne (50 ml) sa pridá 1-chlóretyl-chlórmravčan (ACE-Cl) (1,84 ml, 17,1 mmol) a zmes sa mieša pri vare pod spätným chladičom počas 1 h. Prchavé zložky sa odparia vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v metanole a mieša sa pri vare pod spätným chladičom počas 1 h. Reakčná zmes sa ochladí a odparí vo vákuu za získania soli amínu. Táto soľ sa vyberie metylénchloridom a potom sa pridá trietylamín (2,61 ml, 18,7 mmol) a di-terc-butyl-dikarbonát (4,46 g, 20,5 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 4 h. Prefiltruje sa vrstvou silikagélu a odparí sa za získania 4,6 g (79 %) zlúčeniny podľa nadpisu časti C, ktorá sa použije bez purifikácie.

Časť D

(±)-cis-terc-Butyl-8-oxo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát

Roztok terc-butyl-4-(3,4-dihydro-1(2H)-chinolylkarbonyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridínkarboxylátu (4,5 g, 13,1 mmol) v 200 ml toluénu sa ochladí vodným plášťom a ožiari žiarením z ortuťovej lampy v priebehu 3,5 d. Zmes sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa purifikuje okamžitou chromatografiou (elúcia zmesou hexán/etylacetát 3:1) za poskytnutia zmesi 3:1 žiadaných cis a nežiadaných trans fúzných izomérov kruhu. Rekryštalizácia tejto zmesi z absolútneho etanolu poskytuje 2,4 g (53 %) požadovaného cis-izoméru zlúčeniny podľa nadpisu časť D vo forme bielej tuhej látky.

Časť E

(±)-cis-terc-Butyl-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát

K roztoku (±)-cis-terc-butyl-8-oxo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylátu (2,38 g, 6,95 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridá komplex borán-tetrahydrofurán (41,7 ml 1 M roztoku v tetrahydrofuráne, 41,7 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri refluxe počas 4 h. Nechá sa ochladiť na teplotu miestnosti a reakcia sa ukončí pomalým pridávaním metanolu a zmes sa

potom odparí. Zvyšok sa zriedi etylacetátom, premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa za získania zlúčeniny podľa nadpisu časti E.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,76-6,67 (m, 2H), 6,40 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,59 (široký s, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,90 (t, 1H, $J = 11,0$ Hz), 2,78-2,55 (m, 4H), 2,29 (dt, 1H, $J = 11,1, 4,2$ Hz), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,20-1,05 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 243,4 (M+H) $^+$.

Časť F

($\pm$)-cis-terc-Butyl-2-bróm-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát

Podľa spôsobov opísaných v príklade 7, časť A sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu časti F.

Časť G

Trifluóracetátová soľ ($\pm$)-cis-2-fenyl-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu

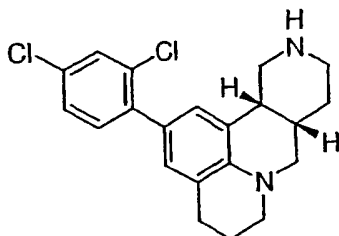
S použitím fenylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa príkladu 127.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,78 (široký s, 1H), 9,28 (široký s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,05 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,20-2,70 (prekrývajúce sa m, 7H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,72-1,60 (m, 1H), 0,82-0,70 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 305,3 (M+H) $^+$.

Príklad 128

(±)-cis-2-(2,4-Dichlórfenyl)-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín



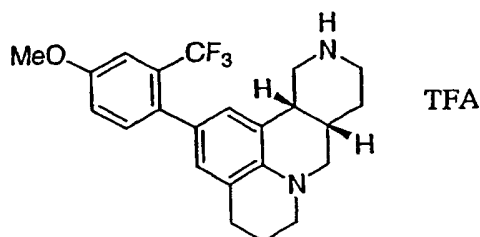
S použitím 2,4-dichlórfenylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát z príkladu 127, časť F, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 128.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,44 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,96 (dd, 1H, $J = 11,5, 3,1$ Hz), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,13 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 373,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 129

Trifluóracetátová soľ (±)-cis-2-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu



S použitím 4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa (±)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8a,9,10,12,12a-oktahydro-

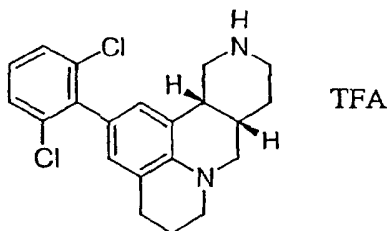
4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát z príkladu 127, časť F, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 129.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,25-7,17 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 6,82 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,88 (s, 3H), 3,51 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,13 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 403,3 (M+H) $^+$.

Príklad 130

Trifluóracetátová soľ ($\pm$)-cis-2-(2,6-dichlórfenyl)-5,6,8a,9,10,11,12,12a-oktahydro-4H,8H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridínu



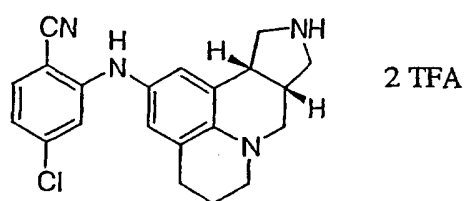
S použitím 2,6-dichlórfenylborónovej kyseliny a podľa spôsobov opísaných v príklade 20 sa ($\pm$)-cis-terc-butyl-2-bróm-5,6,8,8a,9,10,12,12a-oktahydro-4H,11H-chino[1,8-bc]-2,6-naftyridín-11-karboxylát z príkladu 127, časť F, prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 130.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,28 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,67 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,25-3,08 (m, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 1H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 373,3 (M+H) $^+$.

Príklad 131

bis-Trifluóracetátová soľ 2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4H-pyrido[3,2,1-ij]pyrrolo[3,4-c]chinol-2-yl-amino]-4-chlórbenzonitrilu



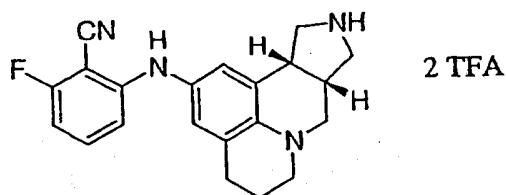
S použitím 2-bróm-4-chlórbenzonitrilu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časti B a C, sa terc-butyl-(8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8,8a,9,11,11a-hexahydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]pyrolo[3,4-*c*]chinolín-10(8*H*)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 131.

Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 8,92 (široký s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,78 (s, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES) $^+$ 365,4 ($M+H$) $^+$.

Príklad 132

bis-Trifluóracetátová soľ 2-[(8a*R*,11a*R*)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-oktahydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]pyrolo[3,4-*c*]chinol-2-yl-amino]-6-fluórbenzonitrilu



S použitím 2-bróm-6-fluórbenzonitrilu a podľa spôsobov opísaných v príklade 17, časti B a C, sa terc-butyl-(8a*S*, 11a*R*)-2-amino-5,6,8,8a,9,11,11a-hexahydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]pyrolo[3,4-*c*]chinolín-10(8*H*)-karboxylát prevedie na zlúčeninu podľa nadpisu príkladu 132.

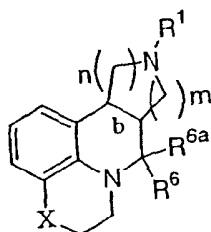
Nukleárna magnetická rezonancia ^1H NMR ($\text{dmso-}D_6$) δ 8,95 (široký s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 2,2$

Hz), 6,65-6,55 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H), 2,78-2,60 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Hmotnostná spektrometria LRMS (ES)⁺ 349,3 (M+H)⁺.

Nasledujúce tabuľky poskytujú reprezentatívne príklady vyššie opísaných spôsobov prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu.

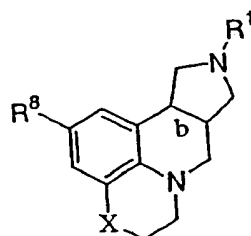
Tabuľka 1



Pr.	X	b	R ⁶ , R ^{6a}	n	m	R ¹
1	CH ₂	sgl-trans	=O	1	1	-CH ₂ -fenyl
2	CH ₂	sgl-trans	H, H	1	1	-CH ₂ -fenyl
3	CH ₂	sgl-trans	=O	1	1	H
4	CH ₂	sgl-trans	H, H	1	1	H
5	CH ₂	sgl-trans	=O	1	1	CH ₃
6	CH ₂	sgl-trans	H, H	1	1	CH ₃
8	CH ₂	sgl-cis	=O	1	1	-CH ₂ -fenyl
9	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	-CH ₂ -fenyl
10	CH ₂	sgl-cis	=O	1	1	H
11	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	H
12	CH ₂	sgl-cis	=O	1	1	CH ₃
13	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	CH ₃
25	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	H, H	1	1	H
26	CH ₂	sgl-cis (8aS, 11aS)	H, H	1	1	H
102	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	-CH ₂ CH ₃

103	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	n-propyl
104	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	n-butyl
105	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	-CH ₂ -cyklobutyl
106	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	-CH ₂ C=C(CH ₃)
107	väzba	sgl-cis	=O	1	1	-CH ₂ -fenyl
108	väzba	sgl-cis	=O	1	1	H
109	väzba	sgl-cis	H, H	1	1	H
110	väzba	sgl-cis	H, H	1	1	CH ₃
120	-O-CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	-CH ₂ -fenyl
121	-O-CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	H
122	-O-CH ₂	sgl-cis	H, H	1	1	CH ₃
123	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	2	H
124	CH ₂	sgl-cis	H, H	2	1	H
125	CH ₂	sgl-cis	H, H	1	2	CH ₃
126	CH ₂	sgl-cis	H, H	2	1	CH ₃

Tabuľka 2



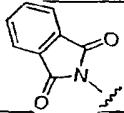
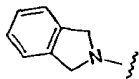
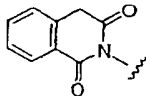
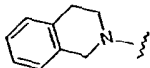
Pr.	X	b	R ⁸	R ¹
7	CH ₂	sgl-trans	2-CF ₃ -4-OMe-fenyl	H
14	CH ₂	sgl-cis	2-CF ₃ -4-OMe-fenyl	H
15	CH ₂	sgl-cis	fenyl	H
16	CH ₂	sgl-cis	fenyl	CH ₃
17	CH ₂	sgl-cis	fenyl-NH-	H
18	CH ₂	sgl-cis	(2,4-dichlórfenyl)-NH-	H
19	CH ₂	sgl-cis	(2,5-dichlórfenyl)-NH-	H

20	CH ₂	sgl-cis	4-SMe-fenyl	H
21	CH ₂	sgl-cis	2,3-dichlórfenyl	H
22	CH ₂	sgl-cis	3,4-dimetoxyfenyl	H
23	CH ₂	sgl-cis	2,5-dichlórfenyl	H
24	CH ₂	sgl-cis	2-CF ₃ -fenyl	H
27	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	2,4-dichlórfenyl	H
28	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	2-CH ₃ -4-CN-fenyl	H
29	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	2-CH ₃ -fenyl	H
30	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	3-CH ₃ -fenyl	H
31	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	4-CH ₃ -fenyl	H
32	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	2-CHO-4-CH ₃ -fenyl	H
33	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	2-CH(OH)-CH ₃ -4-CH ₃ -fenyl	H
34	CH ₂	sgl-trans	2,4-dichlórfenyl	H
35	CH ₂	sgl-trans	2-CF ₃ -4-(O-iPr)-fenyl	H
36	CH ₂	sgl-trans	2-CH ₃ -4-OMe-fenyl	H
37	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl)-NH-	H
38	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-F-2-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
39	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-Cl-5-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
40	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-F-5-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
41	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3-F-5-CF ₃ -fenyl)-NH-	H

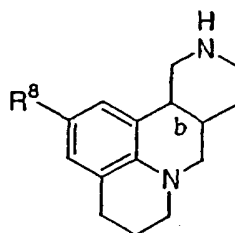
42	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
43	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-F-3-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
44	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-Cl-3-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
45	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,3-dichlórfenyl)-NH-	H
46	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3,4-dichlórfenyl)-NH-	H
47	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,6-dichlórfenyl)-NH-	H
48	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-Cl-8-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
49	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-CN-fenyl)-NH-	H
50	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-OMe-5-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
51	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3-CN-fenyl)-NH-	H
52	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-CN-fenyl)-NH-	H
53	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
54	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
55	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-F-5-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
56	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3-chinoly)-NH-	H
57	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-naftyl)-NH-	H

58	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(1-naftyl)-NH-	H
59	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-Cl-pyrid-3-yl)-NH-	H
60	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-CH ₃ -1-naftyl)-NH-	H
61	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-CH ₃ -1-naftyl)-NH-	H
62	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,3-dimetylfenyl)-NH-	H
63	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
64	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,5-dimetylfenyl)-NH-	H
65	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3,4-dimetylfenyl)-NH-	H
66	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-OMe-fenyl)-NH-	H
67	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-F-4-OMe-fenyl)-NH-	H
68	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3,5-dimetylfenyl)-NH-	H
69	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-F-3-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
70	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-F-4-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
71	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-F-3-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
72	CH ₂	sgl-cis	(2-Cl-5-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
73	CH ₂	sgl-cis	(3,4-dichlórfenyl)-NH-	H
74	CH ₂	sgl-cis	(2,3-dichlórfenyl)-NH-	H
75	CH ₂	sgl-cis	(2,4-dichlórfenyl)-NH-	H
76	CH ₂	sgl-cis	(fenyl)-CH ₂ -NH-	H

77	CH ₂	sgl-cis	(3,5-dichlórfenyl)-CH ₂ -NH-	H
78	CH ₂	sgl-cis	(2,6-dichlórfenyl)-CH ₂ -NH-	H
79	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-CF ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H
80	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-F-6-CF ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H
81	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,3-dichlórfenyl)-CH ₂ -NH-	H
82	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,4-dichlórfenyl)-CH ₂ -NH-	H
83	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3,4-dichlórfenyl)-CH ₂ -NH-	H
84	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,3-dimetoxyfenyl)-CH ₂ -NH-	H
85	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3,4-dimetoxyfenyl)-CH ₂ -NH-	H
86	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-OMe-fenyl)-CH ₂ -NH-	H
87	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-CH ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H
88	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-F-CF ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H
89	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,3-dimetylfenyl)-CH ₂ -NH-	H
90	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl)-CH ₂ -NH-	H
91	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2,5-bis(trifluórmetyl)fenyl)-CH ₂ -NH-	H
92	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3-CF ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H
93	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(4-CF ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H

94	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-SMe-fenyl)-CH ₂ -NH-	H
95	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(2-OCF ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H
96	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)		H
97	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)		H
98	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)		H
99	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)		H
100	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	fenyl-CO-NH-	H
101	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	fenyl-SO ₂ -NH-	H
111	vázba	sgl-cis	2-CF ₃ -4-OMe-fenyl	H
112	vázba	sgl-cis	2,4-dichlórfenyl	H
113	vázba	sgl-cis	(2,4-dichlórfenyl)-NH-	H
114	vázba	sgl-cis	(2-Cl-5-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
115	vázba	sgl-cis	(2-F-5-CF ₃ -fenyl)-NH-	H
116	vázba	sgl-cis	fenyl-NH-	H
117	vázba	sgl-cis	(2-Cl-5-CH ₃ -fenyl)-NH-	H
118	vázba	sgl-cis	(fenyl)-CH ₃ -NH-	H
119	vázba	sgl-cis	(2-CF ₃ -fenyl)-CH ₂ -NH-	H
131	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(5-Cl-2-CN-fenyl)-NH-	H
132	CH ₂	sgl-cis (8aR, 11aR)	(3-F-2-CN-fenyl)-NH-	H

Tabuľka 3



Pr.	b	R ⁸
127	sgl-cis	fenyl
128	sgl-cis	2,4-dichlórfenyl
129	sgl-cis	2-CF ₃ -4-OMe-fenyl
130	sgl-cis	2,6-dichlórfenyl

Použitie

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno využiť v terapii pri ochoreniach alebo poruchách súvisiacich s neurotransmiterovým serotonínom (5-hydroxytryptamínom alebo 5-HT) a buď s agonizmom alebo s antagonizmom 5-HT₂ receptorov, ako sa dokazuje v nižšie opísaných analýzach. Terapeutická použiteľnosť pre tieto ochorenia alebo poruchy by mohla zahŕňať mnoho biologických procesov ovplyvnených serotonínom vrátane, avšak bez obmedzenia, chuti do jedla, nálady, spánku, sexuálnej aktivity a arteriálnej konstriktie. Tieto biologické procesy môžu byť tiež dôležité pre mnohé poruchy centrálnej nervovej sústavy (CNS) vrátane tých, ktoré sa týkajú afektívnych porúch, depresie, úzkosti, psychózy a schizofrénie, rovnako tak ako porúch prijímania potravy, ako je anorexia, bulímia a obezita. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú potenciálne terapeutickú použiteľnosť v ďalších stavoch, ktoré súvisia so serotonínom, ako je migréna, porucha s nedostatkom pozornosti, alebo porucha typu hyperaktivity s nedostatkom pozornosti, návykové správanie, nutkavá porucha, rovnako tak ako stavy súvisiace s bolesťou hlavy, sociálna fóbia a gastrointestinálne poruchy, ako je dysfunkcia motility gastrointestinálneho traktu. Konečne majú zlúčeniny podľa tohto vynálezu potenciálne terapeutickú použiteľnosť pri neurodegeneratívnych chorobách a traumatických stavoch, ktoré možno reprezentovať príkladmi Alzheimerovej choroby a poranenia mozgu/miechy.

Farmakologická analýza každej zlúčeniny ohľadne antagonizmu alebo agonizmu 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorov obsahuje štúdie *in vitro* a *in vivo*. Pri analýzach *in vitro* zahŕňa stanovenie K_i 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorov a vyhodnotenie funkčnej (to jest agonistickej alebo antagonistickej) aktivity každej skupiny receptorov stanovením hydrolýzy IP₃. Ďalšie receptorové eseje sa uskutočňujú na vyhodnotenie receptorovej špecifickosti 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorov oproti monoamínovým a záťažovým receptorom (napríklad histamínovým, dopamínovým a muskarínovým). Zlúčenina sa považuje za účinnú ako antagonista 5-HT_{2A} alebo agonista 5-HT_{2C}, pokiaľ má hodnotu IC₅₀ alebo K_i nižšiu ako 50 μ m, prednostne nižšiu ako zhruba 0,1 μ m, lepšie ako zhruba 0,01 μ m. Použitie rozborov, ktoré sa tu opisujú, ukazuje, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú hodnotu IC₅₀ nižšiu ako zhruba 50 μ m pre antagonizmus 5-HT_{2A} alebo agonizmus 5-HT_{2C}.

Rozbory *in vivo* hodnotia aktivitu zlúčeniny v rade behaviorálnych paradigmat vrátane chipazínových zášklbov hlavy, akútnych a chronických modelov kŕmení, modelov úzkosti a depresie (nacvičená bezmocnosť, zvýšené chaotické správanie, Geller-Siefterov model, podmienená chuťová averzia, chuťová reaktivita, sekvencia presýtenia). Navyše tieto modely odrážajú aktivitu 5-HT_{2A} antagonistického pôsobenia (chipazínové zášklby hlavy, modely depresie) alebo 5-HT_{2C} agonistického pôsobenia (modely kŕmení, modely úzkosti, modely depresie) a poskytujú určitú indikáciu ohľadne biologickej dostupnosti, metabolizmu a farmakokinetiky.

Pokusy s väzbou rádioligandov sa uskutočňujú na rekombinantných ľudských 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptoroch exprimovaných v bunkách HEK293E. Afinity zlúčenín podľa tohto vynálezu k väzbe s týmito receptormi sa určia ich schopnosťou kompetície pri väzbe [¹²⁵I]-1-(2,5-dimetoxy-4-jódfenyl)-2-aminopropánu (DOI) na 5-HT_{2A} alebo 5-HT_{2C}. Všeobecné citácie ohľadne testov väzby zahŕňujú 1) V. L. Lucaites, D. L. Nelson, D. B. Wainscott, M. Baez (1996). Subtyp a hustota receptorov stanovujú väzbový repertoár podskupiny receptorov 5-HT₂, *Life Sci.*, **59** (13), 1081-1095, *J. Med. Chem.*, **31** (1), 5-7 (1988), 2) R. A. Glennon, M. R. Seggel, W. H. Soine, K. Herrick-Davis, R. A. Lyon, M. Titeler (1988), [¹²⁵I]-1-(2,5-dimetoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT₂ serotonin receptors. *J. Med. Chem.* **31** (1), 5-7 a 3) S. Leonhardt, E. Gorospe, B. J. Hoffman, M. Teitler (1992), *Molecular*

pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptamine_{1C} and 5-hydroxytryptamine₂ receptors, *Mol. Pharmacol.*, **42** (2), 328-335.

Funkčné vlastnosti zlúčenín (účinnosť a schopnosť) sa stanovujú v celých bunkách exprimujúcich 5-HT_{2A} alebo 5-HT_{2C} receptory vyhodnotením ich schopnosti stimulovať alebo inhibovať hydrolýzu fosfoinozitolu sprostredkovanú receptormi. Použité spôsoby sa opisujú nižšie.

Štúdia väzby *in vitro*

Stabilná expresia receptorov 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} v bunkách HEK293E

Stabilné bunkové línie sa tvoria transfekciou buniek 293EBNA plazmidmi obsahujúcimi ľudskú cDNA 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} alebo 5-HT_{2C} (VNV editovaná izoforma) s použitím fosforečnanu vápenatého. Tieto plazmidy tiež obsahujú cytomegalovírusový (CMV) skorý promótor pre riadenie receptorovej expresie a EBV oriP na ich udržiavanie ako extrachromozomálneho elementu a hph gen z *E. Coli* na poskytnutie hygromycín B rezistencie (Horlick a kol., 1997). Bunky po transfekcii sa udržiavajú v prostredí Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) obsahujúcom dialyzované 10 % fetálne bovinné sérum pri teplote 37 °C vo vlhkom prostredí (5 % oxidu uhličitého) počas 10 d. Bunky 5-HT_{2A} sú adaptované na kultúru s otáčaním na spracovanie vo väčšom meradle, zatiaľ čo ostatné kultúry je potrebné udržiavať ako adherentné. V deň zbierania sa bunky premyjú fyziologickým roztokom pufovaným fosfátom, počítajú a ukladajú pri teplote -80 °C.

Príprava membrán

V deň rozboru sa pelety celých buniek (obsahujúce zhruba 1×10^8 buniek) exprimujúce receptory 5-HT_{2A} alebo 5-HT_{2C} nechajú roztopiť na ľade a homogenizujú sa v 50 mM Tris HCl (pH 7,7) za prítomnosti 1,0 mM EDTA s použitím zariadenia Brinkman Polytron (PT-10, nastavenie 6 na 10 s). Homogenát sa centrifuguje pri 48 000 g počas 10 min a výsledná peleta sa premyje 2x pri opakovaných homogenizačných a centrifugačných krokoch. Konečná peleta sa resuspenduje v tkanivovom pufrí a proteíny sa stanovujú rozborom s bichinónovou

kyselinou (BCA) (Pierce Co., IL) s použitím bovinného sérum-albumínu ako štandardu.

Štúdie väzby rádioligandu s 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptormi

Štúdie väzby ligandu sa uskutočňujú na stanovenie väzbových afínít (hodnôt K_i) zlúčenín pre ľudské rekombinantné receptory 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} a 5-HT_{2C} (Fitzgerald a kol., 1999). Štúdie sa uskutočňujú v jednorázových polypropylénových 96 jamkových miskách (Costar Corp., Cambridge, MA) a začínajú sa prídavkom 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} alebo 5-HT_{2C} membránového homogenátu v tkanivovom pufri, 10 až 30 (g/jamka), k pufru eseje (50 mM Tris HCl, 0,5 mM EDTA, 10 mM paragylínu, 10 mM síranu horečnatého, 0,05 % kyseliny askorbovej, pH 7,5), ktorý obsahuje [¹²⁵I]DOI pre receptory 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} (0,3 až 0,5 nM konečné koncentrácie) alebo [³H]LSD (2 až 2,5 nM konečné koncentrácie) pre receptory 5-HT_{2B} za prítomnosti alebo neprítomnosti konkurujúceho lieku (to jest novo pripravenej chemickej zložky). Pre typický kompetitívny experiment konkuruje pevná koncentrácia rádioligandu s dvojnásobnou koncentráciou ligandu (12 koncentrácií od 10 pM do 10 μ M). Reakčné zmesi sa inkubujú do dosiahnutia rovnováhy v priebehu 45 min pri teplote 37 °C a inkubácia sa ukončí rýchlou filtráciou (zariadenie na zber buniek Inotech Biosystems Inc., Lansing, MI) filtrami so sklenenými vláknami CFF vopred navlhčenými 0,3 % polyetylénimínom. Filtre sa premyjú ľadovo chladným purom 50 mM Tris HCl (pH 7,5) a meria sa počet impulzov gama pre rozbor 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} alebo kvapalinovou scintilačnou spektroskopiou pre rozbor 5-HT_{2B}.

Štúdie hydrolýzy fosfoinozítidu

Schopnosť novo pripravených zlúčenín stimulovať hydrolýzu fosfoinozítidu (PI) sa monitoruje na celkových bunkách s použitím variantu (Egan a kol., 1998) spôsobu opísaného skôr (Berridge a kol., 1982). Bunky HEK293E exprimujúce ľudský 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} alebo 5-HT_{2C} receptor sa vyberú 0,5 mM EDTA a nanášajú pri hustote 100000/jamka na 24 jamkové misky potiahnuté poly-D-lyzínom (Biocoat, Becton Dickinson, Bedford, MA) v sére Dulbecco's Modified Eagle's Serum (DMEM, Gibco BRL), ktoré obsahuje vysokú koncentráciu glukózy, 2 mM glutamínu, 10 % dialyzovaného fetálneho teľacieho séra, 250 g/ml hygromycínu B a 250 g/ml G418.

Po čase 24 až 48 h sa média pre rast odstránia a nahradia DMEM bez fetálneho teľacieho séra a inozitolu (Gibco BRL). Bunky sa potom inkubujú s DMEM (bez séra a inozitolu) pri konečnej koncentrácii 0,5 μCi /jamka myo- $[\text{}^3\text{H}]$ inozitolu počas 16 až 18 h. Po tejto inkubácii sa bunky premyjú DMEM (bez séra alebo inozitolu) za prítomnosti 10 mM chloridu lítneho a 10 M paragylnu a potom sa inkubujú počas 30 min s rovnakým médiom, avšak teraz za prítomnosti niekoľkých skúšaných látok. Reakcia sa ukončí odsatím média a cytolýzou zmrazením a roztopením. $[\text{}^3\text{H}]$ fosfoinozitidy sa extrahujú zmesou chloroform/metanol (objemový pomer 1:2), separujú chromatografiou na meniči aniónov (živica AGI-X8 Bio-Rad) a meria sa početnosť impulzov kvapalinovou scintilačnou spektrometriou, ako sa opisuje vyššie (Egan a kol., 1998).

Analýza dát

Rovnovážne zdanlivé disociačné konštanty (K_i) z kompetitívnych experimentov sa vypočítavajú s použitím iteračného nelineárneho programu preloženia krivky (GraphPad Prism, San Diego, CA). Pre experimenty hydrolýzy PI sa vypočítava EC_{50} s použitím jednomiestneho "pseudo" Hillovho modelu:

$y = ((R_{\text{max}} - R_{\text{min}}) / (1 + R / \text{EC}_{50})^{nH}) + R_{\text{min}}$, kde R = odpoveď (DeltaGraph, Monterey, CA). E_{max} (maximálna odpoveď) sa odvodí z maxima preloženej krivky (čistá stimulácia IP) pre každú zlúčeninu. Vnútoraná aktivita (IA) sa stanoví vyjadrením E_{max} zlúčeniny v percentách z E_{max} 5-HT ($\text{IA} = 1,0$).

Experimenty so serotonergickými ligandami *in vivo*

Preklinická účinnosť, schopnosť a zodpovednosť za vedľajšie účinky

a) Antiserotonínová účinnosť

Zisťuje sa antagonizmus chipazínom indukovaných zášklbov hlavy pri krysách. Chipazín, agonista 5-HT receptorov, spôsobuje u krýs charakteristickú zášklbovú odpoveď hlavy. Antagonisty receptorov 5-HT účinné antagonizujú tento behaviorálny efekt indukovaný 5-HT agonistom (Lucki a kol., 1984). V súlade s tým model zášklbov hlavy indukovaných chipazínom u krýs môže slúžiť ako behaviorálny korelát *in vivo* pre väzbu receptoru 5-HT. Zlúčeniny sa podávajú 30 min pred behaviorálnym

testovaním (a 25 min pred chipazínom) a stanoví sa dávkovo závislý antagonizmus chipazínovej odpovede.

b) Antipsychotická účinnosť

Zisťuje sa inhibícia podmienenej únikovej odpovede (CAR) u krysy. Krysy sa trénujú tak, aby konzistentne unikali (vyšplhaním na tyčku zavesenú od stropu skúšobnej komory) pred elektrickým šokom (0,75 mA) dodávaným na mriežkovú podlahu skúšobnej komory. Všetky antipsychotické lieky účinne inhibujú túto podmienenú únikovú odpoveď (Arnt, 1982). Schopnosť zlúčeniny inhibovať túto odpoveď sa používa na stanovenie antipsychotickej účinnosti potenciálnych liekových kandidátov.

c) Zodpovednosť za extrapyramidálne vedľajšie účinky

Zisťuje sa indukcia katalepsie u krysy. Typické antipsychotické lieky spôsobujú extrapyramidálne vedľajšie účinky (EPS) pri klinicky účinných dávkach. Najčastejšie prijímaným preklinickým indikátorom zodpovednosti za tieto vedľajšie účinky u ľudí je liekom indukovaný kataleptický syndróm u krysy (Costall a Naylor, 1975), stav, pri ktorom zviera zostane nehybné v nápadnej polohe (analogické katatonickému stuporu u ľudí). Krysy sa testujú ohľadne indukcie katalepsie v skúške závislosti od dávky po perorálnom podaní zlúčenín.

d) Preniknutie do centrálnej nervovej sústavy, väzba na mozgové receptory *in vivo*

Zisťuje sa väzba *in vivo*. Na stanovenie hladiny väzby na receptory *in vivo* sa používa spôsob zisťovania väzby *in vivo*. Tento spôsob používa príslušný rádioligand na označenie daného receptora. Napríklad na zmeranie dopamínových D2 a 5HT2A receptorov *in vivo* možno použiť ^3H -N-metyl-spiperon (^3H -NMSP) (Frost a kol. 1987). Tento postup sa používa u krysy (alebo myši), ktoré cez noc nedostávajú potravu. Na zmeranie účinkov zlúčenín na skúmané receptory sa zlúčeniny dávajú, obvykle perorálne napríklad 2 $\mu\text{l/g}$ telesnej hmotnosti v 0,25 % metocelovej suspenzii. Zlúčenina značená rádionuklidom (v tomto prípade ^3H -NMSP) sa podáva intravenóznou injekciou do chvostovej žily (10 μCi značky/200 g krysy). Časový

priebeh experimentov sa používa tak, aby stanovil optimálny čas väzby pre značenú i neznačenú zlúčeninu. Tieto optimálne časové rámce sa používajú pre všetky ďalšie experimenty zisťujúce vzťah medzi dávkou a odpoveďou. Po príslušnom časovom programe expozície zlúčenine/rádioligandu sa zvieratá utratia a príslušné oblasti mozgu sa pitvajú (frontálna kôra pre 5-HT_{2A} a striatum pre receptory D₂) a skúmajú ohľadne množstva rádioaktivity. Hladina nešpecifickej väzby sa stanoví vyšetrením oblasti mozgu, o ktorej je známe, že neobsahuje daný receptor (v tomto prípade mozoček) alebo podaním prebytku zlúčeniny, ktorá farmakologicky interaguje s receptorom.

Odkazy na literatúru

J. Arnt, *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 51, 321-329 (1982).

M. J. Berridge, P. C. Downes, M. R. Hanley, Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol response in brain and salivary glands, *Biochem. J.*, 206, 587-595 (1982).

B. Costall a R. J. Naylor, *Psychopharmacology*, 43, 69-74 (1975).

C T. Egan, K. Herrick-Davis, K. Miller, R. A. Glennon a M. Tertler, Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors, *Psychopharmacology*, 136, 409-414 (1998).

L. W. Fitzgerald, D. S. Conklin, C. M. Krause, A. P. Marshall, J. P. Patterson, D. P. Tran, G. Tyer, W. A. Kostich, B. L. Largent, P. R. Hartig, High-affinity agonist binding correlate with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action, *J. Neurochem.*, 72, 2127-2134 (1999).

J. J. Frost, A. C. Smith, M. J. Kuhar, R. F. Dannals, H. N. Wagner, In Vivo Binding of 3H-N-Methylspiperone to Dopamine and Serotonin Receptors, *Life Sciences*, 40, 987-995 (1987).

R. A. Horlick, K. Sperle, L. A. Breht, C. C. Reid, E. S. Shen, A. K. Robbinds, G. M. Cooke, B. L. Largent, Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery, *Protein Expr. Purif.*, 9, 301,308 (1997).

I. Lucki, M. S. Nobler, A. Frazer, Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228 (1), 133-139 (1984).

Dávkovanie a formulácie

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu, ktoré sú serotonínovými agonistami a antagonistami, možno podávať na liečbu a prevenciu porúch centrálnej nervovej sústavy vrátane obezity, úzkosti, depresie, psychózy, schizofrénie, porúch spánku a pohlavnej aktivity, migrény a ďalších stavov súvisiacich s bolesťami hlavy, sociálnymi fóbiami a gastrointestinálnymi poruchami, ako je dysfunkcia motility gastrointestinálneho traktu, použitím prostriedkov, ktoré zaisťujú kontakt aktívneho prostriedku s miestom jeho pôsobenia, to jest 5-HT₂ receptormi v tele cicavca. Môžu sa podávať akýmikoľvek konvenčnými spôsobmi dostupnými na použitie v spojení s liekmi, buď ako jednotlivý terapeutický prostriedok alebo v kombinácii terapeutických prostriedkov. Môžu sa podávať samotné, avšak prednostne sa podávajú s farmaceutickým nosičom zvoleným na báze vybraného spôsobu podávania a štandardnej farmaceutickej praxe.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu podávať ako perorálne dávkové formy vo forme tabliet, toboliiek (každá z nich zahŕňa formulácie so zdržaným uvoľňovaním alebo časovaným uvoľňovaním), piluliek, práškov, granúl, elixsirov, tinktúr, suspenzií, sirupov a emulzií. Taktiež sa môžu podávať v intravenózne (bolus alebo infúzia), intraperitoneálnej, subkutánnej alebo intramuskulárnej forme, vždy s použitím dávkových foriem dobre známych tomu, kto má bežnú skúsenosť vo farmaceutických odboroch.

Podávaná dávka sa však mení v závislosti od známych faktorov, ako sú farmakodynamické charakteristiky daného prostriedku a jeho spôsob a cesta podávania, vek, zdravotný stav a hmotnosť príjemcu, povaha a rozsah symptómov, typ súčasného liečenia, frekvencia liečenia, a požadovaný efekt. Ako všeobecné vodítko možno očakávať dávkovanie účinnej zložky zhruba 0,001 až zhruba 1000 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom preferovaná dávka je zhruba 0,01 až zhruba 100 mg/kg, preferovanejšia dávka zhruba 0,1 až zhruba 30 mg/kg. Výhodne možno

zlúčeniny podľa tohto vynálezu podávať v jednej dennej dávke alebo možno celkovú dennú dávku podávať v čiastkových dvoch, troch alebo štyroch dávkach denne.

Dávkové formy prostriedkov vhodných na podávanie obsahujú od zhruba 1 mg do zhruba 100 mg účinnej zložky na jednotku. V týchto farmaceutických prípravkoch bude účinná zložka bežne prítomná v množstve zhruba 0,5 až 95 hmotnostných % vztiahnutých na celkovú hmotnosť prípravku. Účinnú zložku možno podávať perorálne v tuhých dávkových formách, ako sú tobolky, tablety a prášky, alebo v kvapalných dávkových formách, ako sú elixíry, sirupy a suspenzie. Môže sa tiež podávať parenterálne v sterilných kvapalných dávkových formách.

Želatínové tobolky obsahujú účinnú zložku a práškové nosiče, ako je laktóza, škrob, deriváty celulózy, stearát horečnatý, kyselina steárová a podobne. Podobné zriaďovacie prostriedky možno použiť na prípravu lisovaných tabliet. Tablety a tobolky možno pripravovať ako prípravky so zdržaným uvoľňovaním, aby sa zaistilo nepretržité uvoľňovanie lieku v priebehu hodín. Lisované tablety možno poťahovať cukrom alebo filmom na maskovanie nepriaznivej chuti a na ochranu tabliet pred atmosférou alebo môžu byť entericky poťahované na selektívny rozpad v gastrointestinálnom trakte. Kvapalné dávkové formy na perorálne podávanie môžu obsahovať farbivá a príchute na zlepšenie prijateľnosti pre pacienta.

Všeobecne sú použiteľnými nosičmi pre parenterálne roztoky voda, vhodný olej, fyziologický roztok, vodný roztok dextrózy (glukózy) a podobné cukrové roztoky a glykoly, ako je propylénglykol alebo polyetylénglykoly. Roztoky na parenterálne podávanie prednostne obsahujú soľ aktívnej zložky rozpustnú vo vode, vhodné stabilizačné prostriedky a v prípade potreby pufovacie látky. Vhodnými stabilizačnými prostriedkami sú antioxidačné látky, ako je hydrogénsiričitan sodný, siričitan sodný alebo kyselina askorbová, samotné alebo v kombinácii. Taktiež sa používa kyselina citrónová a jej soli a sodná soľ kyseliny etyléndiaminotetraoctovej. Navyše môžu parenterálne roztoky obsahovať konzervačné prípravky, ako je benzalkónium-chlorid, metyl- alebo propylparabén a chlórbutanol. Vhodné farmaceutické nosiče sa opisujú v Remington's Pharmaceutical Sciences, vyššie, čo je štandardný základný text v tejto oblasti.

Použiteľné farmaceutické dávkové formy na podávanie zlúčenín podľa tohto vynálezu možno ilustrovať nasledujúcimi spôsobmi.

Tobolky

Veľký počet jednotkových tobolek možno pripraviť plnením každej zo štandardných dvojdielných tvrdých želatínových tobolek 100 mg práškovej účinnej zložky, 150 mg laktózy, 50 mg celulózy a 6 mg stearátu horečnatého.

Mäkké želatínové tobolky

Zmes účinnej zložky v stráviteľnom oleji, ako je sójový olej, bavlníkový olej alebo olivový olej, možno pripraviť a vstrekať prostredníctvom tlakového čerpadla do želatíny za vytvorenia mäkkých želatínových tobolek obsahujúcich 100 mg účinnej zložky. Tieto tobolky by sa potom mali umyť a vysušiť.

Tablety

Mnoho tabliet možno pripraviť konvenčnými spôsobmi, takže dávková jednotka obsahuje 100 mg účinnej zložky, 0,2 mg koloidného oxidu kremičitého, 5 mg stearátu horečnatého, 275 mg mikrokryštalickej celulózy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktózy. Príslušné povlaky možno aplikovať na zlepšenie chuťovej prijateľnosti alebo na pozdržanie absorpcie.

Suspenzie

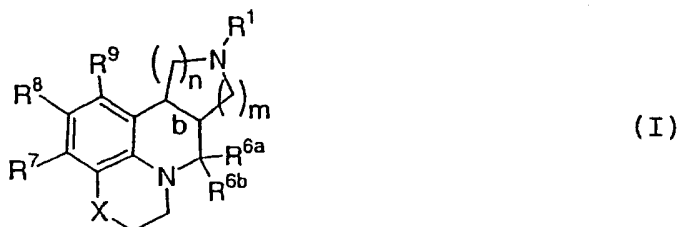
Vodnú suspenziu možno pripraviť na perorálne podávanie tak, aby každých 5 ml obsahovalo 25 mg jemne rozomletej účinnej zložky, 200 mg sodnej soli karboxymetylcelulózy, 5 mg benzoátu sodného, 1,0 g roztoku sorbitolu, U.S.P. a 0,025 mg vanilínu.

Injekčné prípravky

Parenterálny prostriedok vhodný na injekčné podávanie možno pripraviť miešaním 1,5 hmotnostných % účinnej zložky v roztoku obsahujúcom 10 objemových % propylénglykolu vo vode. Tento roztok sa sterilizuje bežne používanými spôsobmi.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



alebo jej stereoizomér alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, v ktorých

b je jednoduchá väzba, v ktorej sú vodíky mostíka v polohe buď cis alebo trans,

X je väzba, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{10}\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ alebo $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

R^1 sa zvolí z príkladov

atóm vodíka,

$\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$,

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$,

C_{1-8} alkylová skupina,

C_{2-8} alkenylová skupina,

C_{2-8} alkinylová skupina,

C_{3-7} cykloalkylová skupina,

C_{1-6} alkylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{2-6} alkinylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z,

C₁₋₃ alkylová skupina substituovaná skupinou Y,

C₂₋₃ alkenylová skupina substituovaná skupinou Y,

C₂₋₃ alkinylová skupina substituovaná skupinou Y,

C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R²,

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R²,

C₂₋₆ alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R²,

arylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R² a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný 0 až 2 skupinami R²,

Y sa volí z nasledujúcich prípadov

C₃₋₆ cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný skupinou Z,

C₃₋₆ cykloalkylová skupina substituovaná skupinou -(C₁₋₃ alkyl)-Z,

arylová skupina substituovaná skupinou -(C₁₋₃ alkyl)-Z a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný skupinou -(C₁₋₃ alkyl)-Z,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

-CH(OH)R²,

-C(etyléndioxy)R²,

$-OR^2$,
 $-SR^2$,
 $-NR^2R^3$,
 $-C(O)R^2$,
 $-C(O)NR^2R^3$,
 $-NR^3C(O)R^2$,
 $-C(O)OR^2$,
 $-OC(O)R^2$,
 $-CH(=NR^4)NR^2R^3$,
 $-NHC(=NR^4)NR^2R^3$,
 $-S(O)R^2$,
 $-S(O)_2R^2$,
 $-S(O)_2NR^2R^3$ a $-NR^3S(O)_2R^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov
atóm halogénu,

C_{1-3} halogénalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4
heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný
0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová
skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxyskupina,

alternatívne sa R^2 a R^3 navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^4)-,

R^4 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne spolu R^{6a} a R^{6b} tvoria =O alebo =S,

R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina -NR⁴⁶R⁴⁷,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxyskupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹², S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ a NR¹²C(O)NHR¹⁵,

R^8 sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxyskupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
 C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
 C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
 C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,
 C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,
 arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4
 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný
 0 až 3 skupinami R^{31} ,
 OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$,
 $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$,
 $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,
 $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{10} sa zvolí z prípadov atóm vodíka,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{10A} ,
 C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{10A} ,
 C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{10A} a
 C_{1-4} alkoxykupina,

R^{10a} sa volí z prípadov

C_{1-4} alkoxykupina,
 C_{3-6} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,
 fenylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} a
 5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3
 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je
 substituovaný 0 až 2 skupinami R^{44} ,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina,
 nitroskupina,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxy skupina, C_{3-10} cykloalkylová skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12A} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

- R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
- alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,
- alternatívne sa môžu R^{12} a R^{13} pri pripojení k atómu dusíka spájať za vytvorenia 9 členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému obsahujúceho od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo čiastočne nasýtený a je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{16} ,
- R^{14} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,
- R^{15} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
- R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-3} halogénalkyloxyskupina, C_{1-3} alkyloxyskupina a =O,
- R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, C_{1-4} alkylová skupina a =O,
- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina -OCF₃, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, =O, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OCH_3$, fenylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkyloxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, $(C_{1-4} \text{ alkyl})_2NC(=O)-$, C_{3-6} cykloalkyloxyskupina, C_{3-6} cykloalkylmetyloxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$ a

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- alebo (C₁₋₄ alkyl)CO₂-,

R⁴¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, kyanoskupina, =O, C₂₋₈ alkenylová skupina, C₂₋₈ alkinylová skupina, C₁₋₄ alkoxyskupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R⁴³, arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴² a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R⁴² sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO₂R⁴⁵, SO₂R⁴⁵, SR⁴⁵, NR⁴⁶SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶COR⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, nitroskupina, kyanoskupina, skupina CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₆ alkenylová skupina, C₂₋₆ alkinylová skupina, C₁₋₄ alkoxyskupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina,

C₁₋₄ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R⁴³, arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴⁴ a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R⁴³ je C₃₋₆ cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R⁴⁴ sa nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, NR⁴⁶R⁴⁷, karboxylová skupina, SO₂R⁴⁵, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C₁₋₄ alkylová skupina a C₁₋₄ alkoxyskupina,

R⁴⁵ je C₁₋₄ alkylová skupina,

R⁴⁶ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C₁₋₄ alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-SO_2(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-C(=O)O(C_{1-4}$ alkylová) skupina, $-C(=O)(C_{1-4}$ alkylová) skupina a $-C(=O)H$,

n je 1 alebo 2 a

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, C_{1-4} alkyltio skupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{10}-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-NR^{10}CH_2-$ alebo $-CH_2NR^{10}-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-8} alkylová skupina,

C_{2-8} alkenylová skupina,

C_{2-8} alkinylová skupina,

C_{3-7} cykloalkylová skupina,

C_{1-6} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

arylová skupina substituovaná 0 až 2 R^2 a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 2 skupinami R^2 ,

- R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm fluóru, atóm chlóru, skupina CH_2F , CHF_2 , CF_3 ,
- C_{1-4} alkylová skupina,
- C_{2-4} alkenylová skupina,
- C_{2-4} alkinylová skupina,
- C_{3-6} cykloalkylová skupina,
- fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,
- C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,
- R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,
- R^{6b} je atóm vodíka,
- alternatívne R^{6a} a R^{6b} spolu tvoria $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$,
- R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov
- atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,
- C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxykupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxykupina,
- C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,
- C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,
- C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,
- arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹², S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ a NR¹²C(O)NHR¹⁵,

R⁸ sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C₁₋₈ alkylová skupina, C₂₋₈ alkenylová skupina, C₂₋₈ alkinylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₈ alkoxyskupina, (C₁₋₄ halogénalkyl)-oxyskupina,

C₃₋₁₀ cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R³³,

C₁₋₄ alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R¹¹,

C₂₋₄ alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R¹¹,

C₂₋₄ alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R¹¹,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R³³,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R³³,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R³¹,

OR¹², SR¹², NR¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³, S(O)R¹², S(O)₂R¹², S(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹²R¹³, NR¹⁴S(O)R¹², NR¹⁴S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹⁵, NR¹²C(O)OR¹⁵, NR¹²S(O)₂R¹⁵ a NR¹²C(O)NHR¹⁵,

R¹⁰ sa volí z prípadov atóm vodíka, C₁₋₄ alkylová skupina, C₂₋₄ alkenylová skupina, C₂₋₄ alkinylová skupina a C₁₋₄ alkoxyskupina,

R¹¹ sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxy skupina, C_{3-10} cykloalkylová skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12a} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

- R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
- alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,
- alternatívne sa môžu R^{12} a R^{13} pri pripájaní k atómu dusíka spájať za vytvorenia 9 členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému obsahujúceho od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo čiastočne nasýtený a je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{16} ,
- R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,
- R^{15} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
- R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-3} halogénalkyloxyskupina, C_{1-3} alkyloxyskupina a =O,
- R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, C_{1-4} alkylová skupina a =O,
- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, =O, fenylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkyloxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{3-6} cykloalkyloxyskupina, C_{3-6} cykloalkylmetyloxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$ a

- C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$,
- R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, skupina $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,
- C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina,
- C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,
- arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{44} sa vždy volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4} alkoxyskupina,
- R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,
- R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, C_{1-4} alkyltio skupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

3. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ alebo $-CH_2S-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-6} alkylová skupina,

C_{2-6} alkenylová skupina,

C_{2-6} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 a

C_{2-4} alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

R^2 sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

R^7 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-6} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxyskupina, $(C_{1-4}$ halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^8 sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-6} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxyskupina, $(C_{1-4}$ halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{11} sa volí z prípadov,

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-6} alkylová skupina,

C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxykupina, C_{3-10} cykloalkylová skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

- arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
- C_{3-6} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,
- R^{12A} sa vždy nezávisle volí z prípadov
- fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
- C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,
- R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
- alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,
- alternatívne sa môžu R^{12} a R^{13} pri pripojení k atómu dusíka spájať za vytvorenia 9 členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému obsahujúceho od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo čiastočne nasýtený a je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{16} ,
- R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,
- R^{15} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
- R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm fluóru, atóm chlóru, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina a $=O$,

- R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, C_{1-4} alkylová skupina a $=O$,
- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina $-OCF_3$, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, $=O$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OCH_3$, fenylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkyloxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, C_{1-4} alkyl- $C(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $OC(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)O-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)NH-$, C_{1-4} alkyl- $NHC(=O)-$, $(C_{1-4} \text{ alkyl})_2NC(=O)-$, C_{3-6} cykloalkyloxyskupina, C_{3-6} cykloalkylmetyloxyskupina,
- C_{1-6} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $-NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$ a
- C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$,
- R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, skupina $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,
- C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,
 arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4
 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je
 substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3
 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová
 skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina,
 trifluórmetyoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4}
 alkoxykupina,

R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov
 atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, C_{1-4}
 alkyltioskupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

4. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-OCH_2-$ alebo $-SCH_2-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C₃₋₄ cykloalkylová skupina,

C₁₋₃ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R²,

C₂₋₃ alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R²,

C₂₋₃ alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R²,

R² sa vždy nezávisle volí z prípadov

C₁₋₄ alkylová skupina,

C₂₋₄ alkenylová skupina,

C₂₋₄ alkinylová skupina,

C₃₋₆ cykloalkylová skupina,

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R⁴²,

C₃₋₆ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴¹ a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴¹,

R^{6a} je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne sa R^{6a} a R^{6b} spájajú za vytvorenia =O alebo =S,

R⁷ a R⁹ sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, -NR⁴⁶R⁴⁷,

C₁₋₄ alkylová skupina, C₂₋₄ alkenylová skupina, C₂₋₄ alkinylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ alkoxyskupina, (C₁₋₄ halogénalkyl)-oxyskupina,

C₃₋₁₀ cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R³³,

C₁₋₄ alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R¹¹,

C₃₋₁₀ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R³³,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R³³ a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^8 sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci 2 alebo 4 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $NR^{14}C(O)OR^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12A} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,

alternatívne sa skupiny R^{12} a R^{13} , pokiaľ sa pripájajú k atómu dusíka, môžu spájať za vytvorenia 9 členného alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému, ktorý obsahuje od 1 do 3 heteroatómov zvolených z prípadov jeden atóm dusíka, dva atómy dusíka, tri atómy dusíka, jeden atóm dusíka jeden atóm kyslíka a jeden atóm dusíka jeden atóm síry, a tento

bicyklický heterocyklický kruhový systém je nenasýtený alebo čiastočne nasýtený a je substituovaný 0 až 2 skupinami R^{16} ,

- R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,
- R^{15} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,
- R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm fluóru, atóm chlóru, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,
- R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, metylová skupina, etylová skupina a propylová skupina,
- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, fenylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} halogénalkyloxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, C_{1-4} alkyl- $C(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)NH-$, C_{1-4} alkyl- $OC(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)O-$, C_{3-6} cykloalkyloxyskupina, C_{3-6} cykloalkylmetyloxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})-CO_2-$ a C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ alebo $(C_{1-4} \text{ alkyl})CO_2-$,
- R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-3} alkoxyskupina, C_{1-3} halogénalkylová skupina a C_{1-3} alkylová skupina,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, nitroskupina, kyanoskupina, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-3} alkoxyskupina, C_{1-3} halogénalkylová skupina C_{3-6} cykloalkylová skupina a C_{1-3} alkylová skupina,

R^{43} je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina alebo pyridylová skupina, každá substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina a butoxyskupina,

R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2 alebo 3,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} alkyltioskupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

5. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-OCH_2-$ alebo $-SCH_2-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka,

C_{1-4} alkylová skupina,

C₂₋₄ alkenylová skupina,

C₂₋₄ alkinylová skupina,

C₃₋₄ cykloalkylová skupina,

C₁₋₃ alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R²,

C₂₋₃ alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R²,

C₂₋₃ alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R²,

R² sa vždy nezávisle volí z prípadov

C₁₋₄ alkylová skupina,

C₂₋₄ alkenylová skupina,

C₂₋₄ alkinylová skupina,

C₃₋₆ cykloalkylová skupina,

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R⁴²,

C₃₋₆ karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴¹ a

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R⁴¹,

R^{6a} je atóm vodíka,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú =O,

R⁷ a R⁹ sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, metoxyskupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina a nitroskupina,

R⁸ sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{2-4} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $NR^{14}C(O)OR^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxyskupina,

C_{3-10} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 alebo 6 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3 heteroatómy zvolené z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{2-4} alkynylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{12A} ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{12a} sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina a C_{2-4} alkynylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,

alternatívne R^{12} a R^{13} , pokiaľ sa pripájajú k atómu dusíka, sa môžu spájať za vytvorenia 9 alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému, ktorý obsahuje od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém sa volí z prípadov indolyl, indolynyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolynyl, benztriazolyl, chinolyl, tetrahydrochinolyl, izochinolyl, tetrahydroizochinolyl a je nesubstituovaný alebo substituovaný 1 skupinou R^{16} ,

R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{15} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm fluóru, atóm chlóru, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová

skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,

R³¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, metylová skupina, etylová skupina a propylová skupina,

R³³ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, fenylová skupina, C₁₋₆ alkylová skupina, C₂₋₆ alkenylová skupina, C₂₋₆ alkinylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina, C₁₋₄ halogénalkylová skupina, C₁₋₄ halogénalkyloxyskupina, C₁₋₄ alkyloxyskupina, C₁₋₄ alkyltioskupina, C₁₋₄ alkyl-C(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, C₁₋₄ alkyl-OC(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)O-, C₃₋₆ cykloalkyloxyskupina, C₃₋₆ cykloalkylmetyloxyskupina,

C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- alebo (C₁₋₄ alkyl)CO₂- a

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou, propoxyskupinou, butoxyskupinou, skupinou -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁷C(=O)- alebo (C₁₋₄ alkyl)CO₂-,

R⁴¹ sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, nitroskupina, kyanoskupina, C₂₋₄ alkenylová skupina, C₂₋₄ alkinylová skupina, C₁₋₃ alkoxykupina, C₁₋₃ halogénalkylová skupina a C₁₋₃ alkylová skupina,

R⁴² sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, nitroskupina, kyanoskupina, CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₄ alkenylová skupina, C₂₋₄ alkinylová skupina, C₁₋₃ alkoxykupina, C₁₋₃ halogénalkylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina a C₁₋₃ alkylová skupina,

R⁴³ je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina alebo pyridylová skupina, každá substituovaná 0 až 3 skupinami R⁴⁴,

R^{44} sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina a butoxyskupina,

R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

n je 1 a

m je 1.

6. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej

X je väzba, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-OCH_2-$ alebo $-SCH_2-$,

R^1 sa volí z prípadov
atóm vodíka,

C_{1-5} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,

C_{2-5} alkenylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 a

C_{2-3} alkinylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^2 ,

R^2 je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo fenylová skupina

R^{6a} je atóm vodíka,

R^{6b} je atóm vodíka,

R^7 a R^8 sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, metoxyskupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmtoxyskupina, kyanoskupina a nitroskupina,

R^8 sa volí z prípadov R^{11} ,

metylová skupina substituovaná R^{11} ,

fenylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{33} ,

pyridylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a
 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $NR^{14}C(O)OR^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{11} sa volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 atómami fluóru

pyridylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

naftylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{33} ,

2-($H_3CCH_2C(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($H_3CC(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($HC(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($H_3CCH(OH)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($HOCH_2$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($HOCH_2CH_2$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-(H_3COCH_2)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($H_3COCH_2CH_2$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($H_3CCH(OMe)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($H_3COC(=O)$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-($HOCH_2CH=CH$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-(($MeOC=O$) $CH=CH$)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-(metyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-(etyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-(izopropyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

2-(F_3C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

- 2-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(F₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(etoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(izopropoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(izobutoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH₂C(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-((H₃C)₂CHC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂C(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-((H₃C)₂CHCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

- 4-(H₃CCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 4-(cyklopropyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 4-(cyklobutyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 4-(cyklopentyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 R¹² sa volí z prípadov
 metylová skupina substituovaná skupinou R¹¹,
 fenylová skupina substituovaná 0 až 5 atómami fluóru,
 pyridylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R³³,
 naftylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R³³,
 2-(H₃CCH₂C(O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(H₃CC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(HC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(H₃CCHC(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(H₃CCH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(HOCH₂)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(HOCH₂CH₂)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(H₃COCH₂)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(H₃COCH₂CH₂)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(H₃CCH(OMe))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(H₃COC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(HOCH₂CH=CH)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-((MeOC=O)CH=CH)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(metyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(etyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(izopropyl)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,
 2-(F₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R³³,

- 2-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 2-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(NC)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(F₃C)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 3-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(fluór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(chlór)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CS)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CO)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(etoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(izopropoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(izobutoxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH₂C(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃C)₂CHC(=O)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂C(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CC(=O))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃C)₂CHCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH₂CH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,
 4-(H₃CCH(OH))-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

4-(cyklopropyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

4-(cyklobutyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

4-(cyklopentyloxy)-fenylová skupina substituovaná skupinou R^{33} ,

R^{13} je atóm vodíka, metylová skupina alebo etylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu zvoleného z pyrolylového, pyrrolidinylového, imidazolylového, piperidinylového, piperazinylového, metylpiperazinylového a morfolinylového kruhu,

alternatívne R^{12} a R^{13} , pokiaľ sa pripájajú k atómu dusíka, sa môžu spájať za vytvorenia 9 alebo 10 členného bicyklického heterocyklického kruhového systému, ktorý obsahuje od 1 do 3 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a tento bicyklický heterocyklický kruhový systém sa volí z prípadov indolyl, indolynyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolynyl a benztriazolyl a je nesubstituovaný alebo substituovaný 1 skupinou R^{16} ,

R^{15} je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

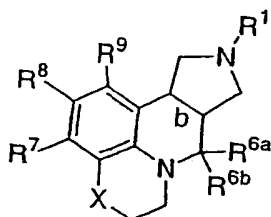
R^{16} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm fluóru, atóm chlóru, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,

R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, $-SCH_3$, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina a nitroskupina,

n je 1 a

m je 1.

7. Zlúčenina podľa nároku 2 všeobecného vzorca I-a



I - a

v ktorom

b je jednoduchá väzba, v ktorej sú atómy vodíka mostíka v polohe cis alebo trans,

X je väzba, skupina $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{OCH}_2-$ alebo $-\text{SCH}_2-$,

R^1 sa volí z prípadov

atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, 2-propylová skupina, 2-butylová skupina, 2-pentylová skupina, 2-hexylová skupina, 2-metylpropylová skupina, 2-metylbutylová skupina, 2-metypentylová skupina, 2-etylbutylová skupina, 3-metypentylová skupina, 3-metylbutylová skupina, 4-metypentylová skupina, 2-fluóretylová skupina, 2,2-difluóretylová skupina, 2,2,2-trifluóretylová skupina,

2-propenylová skupina, 2-metyl-2-propenylová skupina, trans-2-butenylová skupina, 3-metyl-2-butenylová skupina, 3-butenylová skupina, trans-2-pentylová skupina, cis-2-pentylová skupina, 4-pentylová skupina, 4-metyl-3-pentylová skupina, 3,3-dichlór-2-propenylová skupina, trans-3-fenyl-2-propenylová skupina,

cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklopropylmetylová skupina, cyklobutylmetylová skupina, cyklopentylmetylová skupina, cyklohexylmetylová skupina,

benzylová skupina, 2-metylbenzylová skupina, 3-metylbenzylová skupina, 4-metylbenzylová skupina, 2,5-dimetylbenzylová skupina, 2,4-dimetylbenzylová skupina, 3,5-dimetylbenzylová skupina, 2,4,6-trimetylbenzylová skupina, 3-metoxybenzylová skupina, 3,5-dimetoxibenzylová skupina, pentafluórbenzylová skupina, 2-fenyletylová skupina, 1-fenyl-2-propylová skupina, 4-fenylbutylová skupina, 4-fenylbenzylová skupina, 2-fenylbenzylová skupina,

skupina (2,3-dimetoxifenyl) $\text{C}(=\text{O})-$, (2,5-dimetylfenyl) $\text{C}(=\text{O})-$, (3,4-dimetoxifenyl) $\text{C}(=\text{O})-$, (3,5-dimetoxifenyl) $\text{C}(=\text{O})-$, cyklopropyl- $\text{C}(=\text{O})-$, izopropyl- $\text{C}(=\text{O})-$, etyl- CO_2- , propyl- CO_2- , terc-butyl- CO_2- , 2,6-dimetoxibenzylová skupina, 2,4-

dimetoxybenzylová skupina, 2,4,6-trimetoxybenzylová skupina, 2,3-dimetoxybenzylová skupina, 2,4,5-trimetoxybenzylová skupina, 2,3,4-trimetoxybenzylová skupina, 3,4-dimetoxybenzylová skupina, 3,4,5-trimetoxybenzylová skupina, (4-fluórfenyl)etylová skupina,

$-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ a $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$ a

R^{6a} je atóm vodíka,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne sa R^{6a} a R^{6b} spájajú za vytvorenia $=\text{O}$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, fenylová skupina,

2-Cl-fenyl, 2-F-fenyl, 2-Br-fenyl, 2-CN-fenyl, 2-Me-fenyl, 2-CF₃-fenyl, 2-MeO-fenyl, 2-CF₃O-fenyl, 2-NO₂-fenyl, 2-MeS-fenyl, 2-CHO-fenyl, 2-HOCH₂-fenyl,

3-Cl-fenyl, 3-F-fenyl, 3-Br-fenyl, 3-CN-fenyl, 3-Me-fenyl, 3-Et-fenyl, 3-n-Pr-fenyl, 3-izoPr-fenyl, 3-n-Bu-fenyl, 3-CF₃-fenyl, 3-MeO-fenyl, 3-MeS-fenyl, 3-izopropoxyfenyl, 3-CF₃O-fenyl, 3-NO₂-fenyl, 3-izopropoxyfenyl, 3-CF₃O-fenyl, 3-NO₂-fenyl, 3-CHO-fenyl, 3-HOCH₂-fenyl, 3-MeOCH₂-fenyl, 3-Me₂NCH₂-fenyl,

4-Cl-fenyl, 4-F-fenyl, 4-Br-fenyl, 4-CN-fenyl, 4-Me-fenyl, 4-Et-fenyl, 4-n-Pr-fenyl, 4-izo-Pr-fenyl, 4-n-Bu-fenyl, 4-CF₃-fenyl, 4-MeO-fenyl, 4-izopropoxyfenyl, 4-CF₃O-fenyl, 4-MeS-fenyl,

4-acetylfenylfenyl, 3-acetamidofenyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 2-tiofenyl, 2-naftyl, 1-pyrolidinyl,

2,3-diCl-fenyl, 2,3-diF-fenyl, 2,3-diMe-fenyl, 2,3-diCF₃-fenyl, 2,3-diMeO-fenyl, 2,3-diCF₃O-fenyl,

2,4-diCl-fenyl, 2,4-diF-fenyl, 2,4-diMe-fenyl, 2,4-diCF₃-fenyl, 2,4-diMeO-fenyl, 2,4-diCF₃O-fenyl,

2,5-diCl-fenyl, 2,5-diF-fenyl, 2,5-diMe-fenyl, 2,5-diCF₃-fenyl, 2,5-diMeO-fenyl, 2,5-diCF₃O-fenyl,

2,6-diCl-fenyl, 2,6-diF-fenyl, 2,6-diMe-fenyl, 2,6-diCF₃-fenyl, 2,6-diMeO-fenyl, 2,6-diCF₃O-fenyl,

3,4-diCl-fenyl, 3,4-diF-fenyl, 3,4-diMe-fenyl, 3,4-diCF₃-fenyl, 3,4-diMeO-fenyl, 3,4-diCF₃O-fenyl,

2,4,6-triCl-fenyl, 2,4,6-triF-fenyl, 2,4,6-triMe-fenyl, 2,4,6-triCF₃-fenyl, 2,4,6-triMeO-fenyl, 2,4,6-triCF₃O-fenyl, 2,4,5-triMe-fenyl, 2,3,4-triF-fenyl, 2-Me-4-MeO-5-F-fenyl, 2,6-diCl-4-MeO-fenyl, 2,4-diMeO-6-F-fenyl, 2,6-diF-4-Cl-fenyl, 2,3,4,6-tetraF-fenyl, 2,3,4,5,6-pentaF-fenyl, 2-Cl-4-F-fenyl, 2-Cl-6-F-fenyl, 2-Cl-3-Me-fenyl, 2-Cl-4-MeO-fenyl, 2-Cl-4-EtO-fenyl, 2-Cl-4-iPrO-fenyl, 2-Cl-4-CF₃-fenyl, 2-Cl-4-CF₃O-fenyl, 2-Cl-4-(CHF₂)O-fenyl, 2-F-3-Cl-fenyl, 2-F-4-MeO-fenyl, 2-F-5-Me-fenyl,

2-Me-3-Cl-fenyl, 2-Me-3-CN-fenyl, 2-Me-4-Cl-fenyl, 2-Me-4-F-fenyl, 2-Me-4-CN-fenyl, 2-Me-4-MeO-fenyl, 2-Me-4-EtO-fenyl, 2-Me-4-MeS-fenyl, 2-Me-4-H₂NCO-fenyl, 2-Me-4-MeOC(=O)-fenyl, 2-Me-4-CH₃C(=O)-fenyl, 2-Me-5-F-fenyl, 2-Et-4-MeO-fenyl, 2-MeO-5-F-fenyl, 2-MeO-4-izopropyl-fenyl, 2-CF₃-4-Cl-fenyl, 2-CF₃-4-F-fenyl, 2-CF₃-4-MeO-fenyl, 2-CF₃-4-EtO-fenyl, 2-CF₃-4-iPro-fenyl, 2-CF₃-4-CN-fenyl, 2-CF₃-6-F-fenyl, 2-CHO-4-MeO-fenyl, 2-MeOC(=O)-3-MeO-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-F-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl, 2-CH₃CH(OMe)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-F-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-Cl-fenyl, 2-CH₃-C(=O)-4-Me-fenyl, 2-H₂C(OH)-4-MeO-fenyl, 2-H₂C(OMe)-4-MeO-fenyl, 2-H₃CCH₂CH(OH)-4-MeO-fenyl, 2-H₃CCH₂C(=O)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃CO₂CH₂CH₂-4-MeO-fenyl, (Z)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl, (E)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl, (Z)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl, (E)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl, 2-CH₃OCH₂CH₂-4-MeO-fenyl,

3-CN-4-F-fenyl, 3-H₂NCO-4-F-fenyl, (2-Cl-fenyl)-CH=CH-, (3-Cl-fenyl)-CH=CH-, (2,6-diF-fenyl)-CH=CH-, fenyl-CH=CH-, (2-Me-4-MeO-fenyl)-CH=CH-, cyklohexyl, cyklopentyl, cykoheylmetyl, benzyl, 2-F-benzyl, 3-F-benzyl, 4-F-benzyl, 3-MeO-benzyl, 3-OH-benzyl, 2-MeO-benzyl, 2-OH-benzyl, tetrahydrochinol-1-yl, tetrahydroindolín-1-yl, tetrahydroizoindolín-1-yl,

fenyl-S-, fenyl-NH-, pyrid-3-yl-NH-, (4-Me-pyrid-3-yl)-NH-, (4-Cl-pyrid-3-yl)-NH-,
 (1-naftyl)-NH-, (2-naftyl)-NH-, (2-Me-naft-1-yl)-NH-, (4-Me-naft-1-yl)-NH-, (3-
 chinolyl)-NH-,
 (2-[1,1'-bifenyl])-NH-, (3-[1,1'-bifenyl])-NH-,
 (4-[1,1'-bifenyl])-NH-, (2-F-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-fenyl)-NH-, (2-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CN-fenyl)-NH-, (2-OCF₃-fenyl)-NH-,
 (2-SMe-fenyl)-NH-, (3-F-fenyl)-NH-,
 (3-Cl-fenyl)-NH-, (3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-fenyl)-NH-, (3-OMe-fenyl)-NH-,
 (3-CN-fenyl)-NH-, (3-OCF₃-fenyl)-NH-,
 (3-SMe-fenyl)-NH-, (4-F-fenyl)-NH-,
 (4-Cl-fenyl)-NH-, (4-CF₃-fenyl)-NH-,
 (4-Cl-fenyl)-NH-, (4-CF₃-fenyl)-NH-,
 (4-CH₃-fenyl)-NH-, (4-OMe-fenyl)-NH-,
 (4-CN-fenyl)-NH-, (4-OCF₃-fenyl)-NH-,
 (4-SMe-fenyl)-NH-, (2,3-diCl-fenyl)-NH-,
 (2,4-diCl-fenyl)-NH-, (2,5-diCl-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCl-fenyl)-NH-, (3,4-diCl-fenyl)-NH-,
 (3,5-diCl-fenyl)-NH-, (2,3-diF-fenyl)-NH-,
 (2,4-diF-fenyl)-NH-, (2,5-diF-fenyl)-NH-,
 (2,6-diF-fenyl)-NH-, (3,4-diF-fenyl)-NH-,
 (3,5-diF-fenyl)-NH-, (2,3-diCH₃-fenyl)-NH-,
 (2,4-diCH₃-fenyl)-NH-, (2,5-diCH₃-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCH₃-fenyl)-NH-, (3,4-diCH₃-fenyl)-NH-,
 (3,5-diCH₃-fenyl)-NH-, (3,2-diCF₃-fenyl)-NH-,

(2,4-diCF₃-fenyl)-NH-, (2,5-diCF₃-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCF₃-fenyl)-NH-, (3,4-diCF₃-fenyl)-NH-,
 (3,5-diCF₃-fenyl)-NH-, (2,3-diOMe-fenyl)-NH-,
 (2,4-diOMe-fenyl)-NH-, (2,5-diOMe-fenyl)-NH-,
 (2,6-diOMe-fenyl)-NH-, (3,4-diOMe-fenyl)-NH-,
 (3,5-diOMe-fenyl)-NH-, (2-F-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-F-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-F-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-F-3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-F-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-F-5-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-F-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-F-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-F-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-F-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-F-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-F-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-F-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-F-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-F-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-F-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-CF₃-fenyl)-NH-,

(2-CH₃-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-F-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-F-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-F-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-F-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-OMe-4-CN-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CHO-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-acetyl-4-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-Me-fenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl)-NH-,

(3-CF₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (3-F-4-CHO-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-CN-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)-NH-,
 (3-F-5-CF₃-fenyl)-NH-,

(3-CH₃-4-CO₂Me-fenyl)-NH-, (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)-NH-,
 (3-CHO-4-OMe-fenyl)-NH-, (4-F-3-CF₃-fenyl)-NH-,

(2,3,5-triCl-fenyl)-NH-, (2,4,5-triF-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCl-3-Me-fenyl)-NH-, (3,5-diMe-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (2-F-3-Cl-6-CF₃-fenyl)-NH-,

benzyl-NH-, (3-chinolyl)CH₂NH-, (2-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CN-fenyl)CH₂NH-, (2-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-SMe-fenyl)CH₂NH-, (3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (3-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CN-fenyl)CH₂NH-, (3-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-SMe-fenyl)CH₂NH-, (4-F-fenyl)CH₂NH-,
 (4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (4-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (4-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (4-CN-fenyl)CH₂NH-, (4-OCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (4-SMe-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCl-fenyl)CH₂NH-,

(2,4-diCl-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCl-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCl-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCl-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCl-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diF-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diF-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diF-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diF-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,

(2-Cl-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
(2-Cl-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
(2-Cl-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
(2-Cl-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
(2-Cl-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-F-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-F-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
(2-CH₃-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-F-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-F-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
(2-CF₃-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-F-fenyl)CH₂NH-,
(2-OMe-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-F-fenyl)CH₂NH-,
(2-OMe-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
(2-OMe-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
(2-OMe-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-4-CN-fenyl)CH₂NH-,
(2-OMe-4-CHO-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,

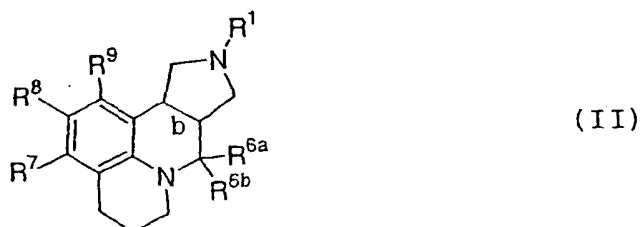
(2-OMe-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,

(3-CF₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-F-4-CHO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-4-CN-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)CH₂NH-,
 (4-F-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-CO₂Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CHO-4-OMe-fenyl)CH₂NH-,

(2,3,5-triCl-fenyl)CH₂NH-, (2,4,5-triF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCl-3-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diMe-4-MeO-fenyl)CH₂NH- a
 (2-F-3-Cl-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-,

s podmienkou, že dva zo substituentov R⁷, R⁸ a R⁹ sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina a trifluórmetyloxyskupina.

8. Zlúčenina podľa nároku 7 všeobecného vzorca II



v ktorom

b je jednoduchá väzba, kde vodíky mostíka sú v polohe cis alebo trans,

R¹ sa volí z prípadov

atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, 2-propylová skupina, 2-butylová skupina, 2-pentylová skupina, 2-hexylová skupina, 2-metylpropylová skupina, 2-metylbutylová skupina, 2-metypentylová skupina, 2-etylbutylová skupina, 3-metypentylová skupina, 3-metylbutylová skupina, 4-metypentylová skupina, 2-fluóretylová skupina, 2,2-difluóretylová skupina, 2,2,2-trifluóretylová skupina, 2-propenylová skupina, 2-metyl-2-propenylová skupina, trans-2-butenylová skupina, 3-metyl-2-butenylová skupina, 3-butenylová skupina, trans-2-pentenyllová skupina, cis-2-pentenyllová skupina, 4-pentenyllová skupina, 4-metyl-3-pentenyllová skupina, 3,3-dichlór-2-propenylová skupina, trans-3-fenyl-2-propenylová skupina, cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklopropylmetylová skupina, cyklobutylmetylová skupina, cyklopentylmetylová skupina, cyklohexylmetylová skupina, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃ a -CH₂-C≡CH,

R^{6a} je atóm vodíka,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne sa R^{6a} a R^{6b} spolu spájajú za vytvorenia =O,

R⁷ a R⁹ sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, metylová skupina, trifluórmetylová skupina a metoxyskupina,

R⁸ sa vždy nezávisle volí z prípadov

atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, fenylová skupina,

2-Cl-fenyl, 2-F-fenyl, 2-Br-fenyl, 2-CN-fenyl, 2-Me-fenyl, 2-CF₃-fenyl, 2-MeO-fenyl, 2-CF₃O-fenyl, 2-NO₂-fenyl, 2-MeS-fenyl, 2-CHO-fenyl, 2-OHCH₂-fenyl,

3-Cl-fenyl, 3-F-fenyl, 3-Br-fenyl, 3-CN-fenyl, 3-Me-fenyl, 3-Et-fenyl, 3-n-Pr-fenyl, 3-izoPr-fenyl, 3-n-Bu-fenyl, 3-CF₃-fenyl, 3-MeO-fenyl, 3-MeS-fenyl, 3-izopropoxyfenyl, 3-CF₃O-fenyl, 3-NO₂-fenyl,

3-CHO-fenyl, 3-HOCH₂-fenyl, 3-MeOCH₂-fenyl, 3-Me₂NCH₂-fenyl,

4-Cl-fenyl, 4-F-fenyl, 4-Br-fenyl, 4-CN-fenyl, 4-Me-fenyl, 4-Et-fenyl, 4-n-Pr-fenyl, 4-izo-Pr-fenyl, 4-n-Bu-fenyl, 4-CF₃-fenyl, 4-MeO-fenyl, 4-izopropoxyfenyl, 4-CF₃O-fenyl, 4-MeS-fenyl,

4-acetylfenyl, 3-acetamidofenyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 2-tiofenyl, 2-naftyl, 1-pyrolidinyl,

2,3-diCl-fenyl, 2,3-diF-fenyl, 2,3-diMe-fenyl, 2,3-diCF₃-fenyl, 2,3-diMeO-fenyl, 2,3-diCF₃O-fenyl,

2,4-diCl-fenyl, 2,4-diF-fenyl, 2,4-diMe-fenyl, 2,4-diCF₃-fenyl, 2,4-diMeO-fenyl, 2,4-diCF₃O-fenyl,

2,5-diCl-fenyl, 2,5-diF-fenyl, 2,5-diMe-fenyl, 2,5-diCF₃-fenyl, 2,5-diMeO-fenyl, 2,5-diCF₃O-fenyl,

2,6-diCl-fenyl, 2,6-diF-fenyl, 2,6-diMe-fenyl, 2,6-diCF₃-fenyl, 2,6-diMeO-fenyl, 2,6-diCF₃O-fenyl,

3,4-diCl-fenyl, 3,4-diF-fenyl, 3,4-diMe-fenyl, 3,4-diCF₃-fenyl, 3,4-diMeO-fenyl, 3,4-diCF₃O-fenyl,

2,4,6-triCl-fenyl, 2,4,6-triF-fenyl,

2,4,6-triMe-fenyl, 2,4,6-triCF₃-fenyl,

2,4,6-triMeO-fenyl, 2,4,6-triCF₃O-fenyl,

2,4,5-triMe-fenyl, 2,3,4-triF-fenyl,
 2-Me-4-MeO-5-F-fenyl, 2,6-diCl-4-MeO-fenyl,
 2,4-diMeO-6-F-fenyl, 2,6-diF-4-Cl-fenyl,
 2,3,4,6-tetraF-fenyl, 2,3,4,5,6-pentaF-fenyl,

 2-Cl-4-F-fenyl, 2-Cl-6-F-fenyl, 2-Cl-3-Me-fenyl,
 2-Cl-4-MeO-fenyl, 2-Cl-4-EtO-fenyl,
 2-Cl-4-iPro-fenyl, 2-Cl-4-CF₃-fenyl,
 2-Cl-4-CF₃O-fenyl, 2-Cl-4-(CHF₂)O-fenyl,
 2-F-3-Cl-fenyl, 2-F-4-MeO-fenyl, 2-F-5-Me-fenyl,

 2-Me-3-Cl-fenyl, 2-Me-3-CN-fenyl, 2-Me-4-Cl-fenyl,
 2-Me-4-F-fenyl, 2-Me-4-CN-fenyl, 2-Me-4-MeO-fenyl,
 2-Me-4-EtO-fenyl, 2-Me-4-MeS-fenyl,
 2-Me-4-H₂NCO-fenyl, 2-Me-4-MeOC(=O)-fenyl,
 2-Me-4-CH₃C(=O)-fenyl, 2-Me-5-F-fenyl,
 2-Et-4-MeO-fenyl, 2-MeO-5-F-fenyl,
 2-MeO-4-izopropyl-fenyl, 2-CF₃-4-Cl-fenyl,
 2-CF₃-4-F-fenyl, 2-CF₃-4-MeO-fenyl,
 2-CF₃-4-EtO-fenyl, 2-CF₃-4-iPro-fenyl,
 2-CF₃-4-CN-fenyl, 2-CF₃-6-F-fenyl, 2-CHO-4-MeO-fenyl,
 2-MeOC(=O)-3-MeO-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl,
 2-CH₃CH(OH)-4-F-fenyl, 2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl,
 2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl, 2-CH₃CH(OMe)-4-MeO-fenyl,
 2-CH₃C(=O)-4-MeO-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-F-fenyl,
 2-CH₃C(=O)-4-Cl-fenyl, 2-CH₃C(=O)-4-Me-fenyl,

2-H₂C(OH)-4-MeO-fenyl, 2-H₂C(OMe)-4-MeO-fenyl,

2-H₃CCH₂CH(OH)-4-MeO-fenyl,

2-H₃CCH₂C(=O)-4-MeO-fenyl,

2-CH₃CO₂CH₂CH₂-4-MeO-fenyl,

(Z)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

(E)-2-HOCH₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

(Z)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

(E)-2-CH₃CO₂CH=CH-4-MeO-fenyl,

2-CH₃OCH₂CH₂-4-MeO-fenyl,

3-CN-4-F-fenyl, 3-H₂NCO-4-F-fenyl,

(2-Cl-fenyl)-CH=CH-, (3-Cl-fenyl)-CH=CH-,

(2,6-diF-fenyl)-CH=CH-, fenyl-CH=CH-,

(2-Me-4-MeO-fenyl)-CH=CH-,

cyklohexyl, cyklopentyl, cyklohexylmetyl, benzyl, 2-F-benzyl, 3-F-benzyl, 4-F-benzyl, 3-MeO-benzyl, 3-OH-benzyl, 2-MeO-benzyl, 2-OH-benzyl, tetrahydrochinolín-1-yl, tetrahydroindolín-1-yl, tetrahydroizoindolín-1-yl,

fenyl-S-, fenyl-NH-, pyrid-3-yl-NH-,

(4-Me-pyrid-3-yl)-NH-, (4-Cl-pyrid-3-yl)-NH-,

(1-naftyl)-NH-, (2-naftyl)-NH-,

(2-Me-naft-1-yl)-NH-, (4-Me-naft-1-yl)-NH-,

(3-chinolyl)-NH-,

(2-[1,1'-bifenyl])-NH-, (3-[1,1'-bifenyl])-NH-,

(4-[1,1'-bifenyl])-NH-, (2-F-fenyl)-NH-,

(2-Cl-fenyl)-NH-, (2-CF₃-fenyl)-NH-,

(2-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-fenyl)-NH-,

(2-CN-fenyl)-NH-, (2-OCF₃-fenyl)-NH-,

(2-SMe-fenyl)-NH-, (3-F-fenyl)-NH-, (3-Cl-fenyl)-NH-,
 (3-CF₃-fenyl)-NH-, (3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (3-OMe-fenyl)-NH-, (3-CN-fenyl)-NH-,
 (3-OCF₃-fenyl)-NH-, (3-SMe-fenyl)-NH-,
 (4-F-fenyl)-NH-, (4-Cl-fenyl)-NH-, (4-CF₃-fenyl)-NH-,
 (4-Cl-fenyl)-NH-, (4-CF₃-fenyl)-NH-,
 (4-CH₃-fenyl)-NH-, (4-OMe-fenyl)-NH-,
 (4-CN-fenyl)-NH-, (4-OCF₃-fenyl)-NH-,
 (4-SMe-fenyl)-NH-, (2,3-diCl-fenyl)-NH-,
 (2,4-diCl-fenyl)-NH-, (2,5-diCl-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCl-fenyl)-NH-, (3,4-diCl-fenyl)-NH-,
 (3,5-diCl-fenyl)-NH-, (2,3-diF-fenyl)-NH-,
 (2,4-diF-fenyl)-NH-, (2,5-diF-fenyl)-NH-,
 (2,6-diF-fenyl)-NH-, (3,4-diF-fenyl)-NH-,
 (3,5-diF-fenyl)-NH-, (2,3-diCH₃-fenyl)-NH-,
 (2,4-diCH₃-fenyl)-NH-, (2,5-diCH₃-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCH₃-fenyl)-NH-, (3,4-diCH₃-fenyl)-NH-,
 (3,5-diCH₃-fenyl)-NH-, (2,3-diCF₃-fenyl)-NH-,
 (2,4-diCF₃-fenyl)-NH-, (2,5-diCF₃-fenyl)-NH-,
 (2,6-diCF₃-fenyl)-NH-, (3,4-diCF₃-fenyl)-NH-,
 (3,5-diCF₃-fenyl)-NH-, (2,3-diOMe-fenyl)-NH-,
 (2,4-diOMe-fenyl)-NH-, (2,5-diOMe-fenyl)-NH-,
 (2,6-diOMe-fenyl)-NH-, (3,4-diOMe-fenyl)-NH-,
 (3,5-diOMe-fenyl)-NH-, (2-F-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-F-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-F-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-F-3-CH₃-fenyl)-NH-,

(2-F-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-F-5-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-F-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-F-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-F-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-F-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-F-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-F-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-F-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-F-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-F-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-Cl-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-Cl-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-Cl-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-F-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-F-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-CH₃-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-CH₃-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-F-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-F-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-CH₃-fenyl)-NH-,

(2-CF₃-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-CF₃-3-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-4-OMe-fenyl)-NH-, (2-CF₃-5-OMe-fenyl)-NH-,
 (2-CF₃-6-OMe-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-F-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-F-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-F-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-F-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-Cl-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-Cl-fenyl)-NH-, (2-OMe-4-CN-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CHO-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-CH₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CH₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-3-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-fenyl)-NH-, (2-OMe-5-CF₃-fenyl)-NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-fenyl)-NH-, (2-acetyl-4-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-Me-fenyl)-NH-,
 (2-acetyl-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl)-NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl)-NH-,

 (3-CF₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (3-F-4-CHO-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-CN-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)-NH-,
 (3-CH₃-4-Cl-fenyl)-NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)-NH-,
 (3-F-5-CF₃-fenyl)-NH-,

 (3-CH₃-4-CO₂Me-fenyl)-NH-,
 (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)-NH-,

(3-CHO-4-OMe-phenyl)-NH-, (3-F-3-CF₃-phenyl)-NH-,

(2,3,5-triCl-phenyl)-NH-, (2,4,5-triF-phenyl)-NH-,

(2,6-diCl-3-Me-phenyl)-NH-,

(3,5-diMe-4-MeO-phenyl)-NH-,

(2-F-3-Cl-6-CF₃-phenyl)-NH-,

benzyl-NH-, (3-chinolyl)CH₂NH-, (2-F-phenyl)CH₂NH-,

(2-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-phenyl)CH₂NH-,

(2-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-phenyl)CH₂NH-,

(2-CN-phenyl)CH₂NH-, (2-OCF₃-phenyl)CH₂NH-,

(2-SMe-phenyl)CH₂NH-, (3-F-phenyl)CH₂NH-,

(3-Cl-phenyl)CH₂NH-, (3-CF₃-phenyl)CH₂NH-,

(3-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (3-OMe-phenyl)CH₂NH-,

(3-CN-phenyl)CH₂NH-, (3-OCF₃-phenyl)CH₂NH-,

(3-SMe-phenyl)CH₂NH-, (4-F-phenyl)CH₂NH-,

(4-Cl-phenyl)CH₂NH-, (4-CF₃-phenyl)CH₂NH-,

(4-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (4-OMe-phenyl)CH₂NH-,

(4-CN-phenyl)CH₂NH-, (4-OCF₃-phenyl)CH₂NH-,

(4-SMe-phenyl)CH₂NH-, (2,3-diCl-phenyl)CH₂NH-,

(2,4-diCl-phenyl)CH₂NH-, (2,5-diCl-phenyl)CH₂NH-,

(2,6-diCl-phenyl)CH₂NH-, (3,4-diCl-phenyl)CH₂NH-,

(3,5-diCl-phenyl)CH₂NH-, (2,3-diF-phenyl)CH₂NH-,

(2,4-diF-phenyl)CH₂NH-, (2,5-diF-phenyl)CH₂NH-,

(2,6-diF-phenyl)CH₂NH-, (3,4-diF-phenyl)CH₂NH-,

(3,5-diF-phenyl)CH₂NH-, (2,3-diCH₃-phenyl)CH₂NH-,

(2,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCH₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diCF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diCF₃-fenyl)CH₂NH-, (2,3-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2,4-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (2,5-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (3,4-diOMe-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diOMe-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-Cl-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-F-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-F-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-F-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-F-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-CH₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-CF₃-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-3-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-4-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-Cl-5-OMe-fenyl)CH₂NH-,
 (2-Cl-6-OMe-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-F-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-F-fenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-F-fenyl)CH₂NH-,

(2-CH₃-6-F-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-3-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-4-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-CH₃-5-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃-6-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-F-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-F-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-3-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-4-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-CF₃-5-OMe-phenyl)CH₂NH-,
 (2-CF₃-6-OMe-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-F-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-F-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-F-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-Cl-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-4-CN-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CHO-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CH₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-CH₃-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-3-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-4-CF₃-phenyl)CH₂NH-, (2-OMe-5-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-OMe-6-CF₃-phenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Cl-phenyl)CH₂NH-,
 (2-acetyl-4-Me-phenyl)CH₂NH-,

(2-acetyl-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Cl-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (2-CH₃CH(OH)-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,

(3-CF₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-F-4-CHO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-4-CN-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-MeO-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CH₃-4-Cl-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-F-fenyl)CH₂NH-,
 (4-F-3-CF₃-fenyl)CH₂NH-, (3-CH₃-4-CO₂Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CF₃-4-C(O)CH₃-fenyl)CH₂NH-,
 (3-CHO-4-OMe-fenyl)CH₂NH-,

(2,3,5-triCl-fenyl)CH₂NH-, (2,4,5-triF-fenyl)CH₂NH-,
 (2,6-diCl-3-Me-fenyl)CH₂NH-,
 (3,5-diMe-4-MeO-fenyl)CH₂NH- a
 (2-F-3-Cl-6-CF₃-fenyl)CH₂NH-.

9. Zlúčenina podľa nárokov 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7, v ktorej X je väzba.

10. Zlúčenina podľa nárokov 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7, v ktorej X je -O- alebo -S-.

11. Zlúčenina podľa nárokov 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7, v ktorej X je -OCH₂- alebo -SCH₂-.

12. Zlúčenina podľa nárokov 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7, v ktorej X je -CH₂-.

13. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej

X je väzba, skupina -CH₂-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR¹⁰-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-,
 -SCH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- alebo -CH₂NR¹⁰-,

R¹ sa volí z prípadov

C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná skupinou Z,

C₂₋₆ alkenylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{2-6} alkynylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z,

C_{1-6} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-6} alkynylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

arylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 a

5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, ktorý je substituovaný 0 až 2 skupinami R^2 ,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

$-CH(OH)R^2$,

$-C(etyléndioxy)R^2$,

$-OR^2$,

$-SR^2$,

$-NR^2R^3$,

$-C(O)R^2$,

$-C(O)NR^2R^3$,

$-NR^3C(O)R^2$,

$-C(O)OR^2$,

$-OC(O)R^2$,

$-CH(=NR^4)NR^2R^3$,

$-NHC(=NR^4)NR^2R^3$,

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ a $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxy skupina,

alternatívne sa R^2 a R^3 navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného $-\text{O}-$ alebo $-\text{N}(\text{R}^4)-$,

R^4 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne sa R^{6a} a R^{6b} spolu spájajú za vytvorenia $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxy skupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxy skupina, $(\text{C}_{1-4}$ halogénalkyl)-oxy skupina,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahující od 1 do 4 heteroatomů zvolených z atomů dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{10} sa volí z prípadov atóm vodíka,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxy skupina,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-8} alkylová skupina, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-8} alkoxy skupina, C_{3-10} cykloalkylová skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatomů zvolených z atomů dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,

alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 členného alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,

R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, metylová skupina, etylová skupina a propylová skupina,

R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, C_{1-3} alkylová skupina, C_{2-3} alkenylová skupina, C_{2-3} alkinylová skupina, C_{3-5} cykloalkylová skupina, C_{1-3} halogénalkylová skupina, C_{1-3} halogénalkyloxyskupina, C_{1-3} alkyloxyskupina, C_{1-3} alkyltioskupina, C_{1-3} alkyl-C(=O)- a C_{1-3} alkyl-C(=O)NH-,

R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, =O, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , nitroskupina, kyanoskupina, skupina $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina,

C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,

R^{44} sa volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4} alkoxyskupina,

R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,

R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ alkylová})$ skupina, $-SO_2(C_{1-4} \text{ alkylová})$ skupina, $-SO_2(\text{fenylová})$ skupina, $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ alkylová})$ skupina, $-C(=O)(C_{1-4} \text{ alkylová})$ skupina a $-C(=O)H$,

R^{48} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ alkylová})$ skupina, $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ alkylová})$ skupina, $-C(=O)(C_{1-4} \text{ alkylová})$ skupina a $-C(=O)H$,

n je 1 alebo 2,

m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4,

s podmienkou, že pokiaľ n je 1, m je 2 a R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkoxy skupina, C_{1-4} alkyltio skupina alebo trifluórmetylová skupina, potom X nie je väzba.

14. Zlúčenina podľa nároku 12, v ktorej

X je skupina $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ alebo $-CH_2S-$,

R^1 sa volí z prípadov

C_{2-5} alkylová skupina substituovaná skupinou Z ,

C_{2-5} alkenylová skupina substituovaná skupinou Z ,

C_{2-5} alkinylová skupina substituovaná skupinou Z ,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z ,

arylová skupina substituovaná skupinou Z ,

5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z ,

C_{1-5} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-5} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-5} alkinylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

$-CH(OH)R^2$,

$-C(\text{etyléndioxy})R^2$,

$-OR^2$,

$-SR^2$,

$-NR^2R^3$,

$-C(O)R^2$,

$-C(O)NR^2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$,
 $-\text{CH}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,
 $-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ a $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov

C_{1-4} alkylová skupina,

C_{2-4} alkenylová skupina,

C_{2-4} alkinylová skupina,

C_{3-6} cykloalkylová skupina,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxykupina,

alternatívne sa R^2 a R^3 navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného $-\text{O}-$ alebo $-\text{N}(\text{R}^4)-$,

R^4 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxyskupina, hydroxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxy skupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxy skupina,

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{14}S(O)R^{12}$, $NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{15}$, $NR^{12}C(O)OR^{15}$, $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ a $NR^{12}C(O)NHR^{15}$,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, hydroxylová skupina, metoxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-6} alkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-6} alkoxy skupina, (C_{1-4} halogénalkyl)-oxy skupina,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} ,

arylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,

OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $C(O)H$, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ a $NR^{14}S(O)_2R^{12}$,

- R^{12} sa vždy nezávisle volí z prípadov
- C_{1-4} alkylová skupina,
 - C_{2-4} alkenylová skupina,
 - C_{2-4} alkinylová skupina,
 - C_{3-6} cykloalkylová skupina,
 - fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{33} ,
 - C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{33} a
 - 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{31} ,
- R^{13} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina a C_{2-4} alkinylová skupina,
- alternatívne sa R^{12} a R^{13} spájajú za vytvorenia 5 členného alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného -O- alebo -N(R^{14})-,
- R^{14} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-4} alkylová skupina,
- R^{31} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, metylová skupina a etylová skupina,
- R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metylová skupina a etylová skupina,
- R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, =O, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxyskupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} , arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a
- 5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,

- R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , nitroskupina, kyanoskupina, skupina $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,
 C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina,
 C_{1-4} alkoxykupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina,
 C_{3-6} cykloalkylová skupina,
 C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,
arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a
5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{43} je C_{3-6} cykloalkylová skupina alebo arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{44} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxykupina, kyanoskupina, nitroskupina, C_{1-4} alkylová skupina a C_{1-4} alkoxykupina,
- R^{45} je C_{1-4} alkylová skupina,
- R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka a C_{1-3} alkylová skupina,
- R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, - $C(=O)NH(C_{1-4}$ alkylová) skupina, - $SO_2(C_{1-4}$ alkylová) skupina, SO_2 (fenylová) skupina, - $C(=O)O(C_{1-4}$ alkylová) skupina, - $C(=O)(C_{1-4}$ alkylová) skupina a - $C(=O)H$,
- R^{48} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, - $C(=O)NH(C_{1-4}$ alkylová) skupina, - $C(=O)O(C_{1-4}$ alkylová) skupina, - $C(=O)(C_{1-4}$ alkylová) skupina a - $C(=O)H$,
- n je 1 alebo 2,
- m je 1 alebo 2 a súčet

$n + m$ je 2, 3 alebo 4.

15. Zlúčenina podľa nároku 13, v ktorej

X je skupina $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ alebo $-\text{S}-$,

R^1 sa volí z prípadov

C_{2-4} alkylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{2-4} alkinylová skupina substituovaná skupinou Z,

C_{3-6} cykloalkylová skupina substituovaná skupinou Z,

arylová skupina substituovaná skupinou Z,

5 až 6 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný skupinou Z,

C_{2-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

C_{2-4} alkenylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^2 ,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

$-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{etyléndioxy})\text{R}^2$,

$-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ a $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

R^2 sa vždy nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 5 skupinami R^{42} ,

C_{3-10} karbocyklický zvyšok substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} a

5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, obsahujúci od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry, substituovaný 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, C_{1-4} alkylová skupina, C_{2-4} alkenylová skupina, C_{2-4} alkinylová skupina a C_{1-4} alkoxykupina, alternatívne sa R^2 a R^3 navzájom spájajú za vytvorenia 5 alebo 6 členného kruhu prípadne substituovaného $-\text{O}-$ alebo $-\text{N}(\text{R}^4)-$,

R^4 sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a butylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxykupina, hydroxylová skupina, metoxykupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, (C_{1-3} halogénalkyl)oxykupina a

C_{1-4} alkylová skupina substituovaná 0 až 2 skupinami R^{11} ,

R^{11} sa volí z prípadov

atóm vodíka, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxykupina, hydroxylová skupina, metoxykupina, kyanoskupina, nitroskupina,

C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, (C_{1-3} halogénalkyl)oxykupina,

R^{33} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina a metylová skupina,

- R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, NO_2 , kyanoskupina, $=O$, C_{2-8} alkenylová skupina, C_{2-8} alkinylová skupina, C_{1-4} alkoxykupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,
arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} a
5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, trifluórmetylová skupina, atóm halogénu, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, skupina SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , nitroskupina, kyanoskupina, skupina $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$,
 C_{2-6} alkenylová skupina, C_{2-6} alkinylová skupina,
 C_{1-4} alkoxykupina, C_{1-4} halogénalkylová skupina,
 C_{3-6} cykloalkylová skupina,
 C_{1-4} alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 skupinou R^{43} ,
arylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} a
5 až 10 členný heterocyklický kruhový systém, ktorý obsahuje od 1 do 4 heteroatómov zvolených z atómov dusíka, kyslíka a síry a ktorý je substituovaný 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{43} je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina alebo pyridylová skupina, každá substituovaná 0 až 3 skupinami R^{44} ,
- R^{44} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, $NR^{46}R^{47}$, karboxylová skupina, SO_2R^{45} , trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxykupina, kyanoskupina, nitroskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxykupina, etoxykupina, propoxykupina a butoxykupina,

- R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,
- R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,
- R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, izobutylová skupina, $-C(=O)NH(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)NH(\text{etylová})$ skupina, $-SO_2(\text{metylová})$ skupina, $-SO_2(\text{etylová})$ skupina, $-SO_2(\text{fenylová})$ skupina, $-C(=O)O-(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{etylová})$ skupina a $-C(=O)H$,
- R^{48} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, $-C(=O)NH(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)NH(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)\text{etylová}$ skupina a $-C(=O)H$
- n je 1 alebo 2,
- m je 1 alebo 2 a súčet
- n + m je 2 alebo 3.

16. Zlúčenina podľa nároku 13, v ktorej

X je skupina $-CH_2-$, $-O-$ alebo $-S-$,

R^1 sa volí z prípadov

etylová skupina substituovaná skupinou Z,

propylová skupina substituovaná skupinou Z,

butylová skupina substituovaná skupinou Z,

propenylová skupina substituovaná skupinou Z,

butenylová skupina substituovaná skupinou Z,

etylová skupina substituovaná skupinou R^2 ,

propylová skupina substituovaná skupinou R^2 ,

butylová skupina substituovaná skupinou R^2 ,

propenylová skupina substituovaná skupinou R^2 a

butenylová skupina substituovaná skupinou R^2 ,

Z sa volí z prípadov atóm vodíka,

skupiny

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2R^3$,

$-\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{S}(\text{O})R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2R^3$ a $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2R^2$,

R^2 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov

fenylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} ,

naftylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{42} ,

cyklopropylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

cyklobutylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

cyklopentylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

cyklohexylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

pyridylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

indolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

indolinylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

benzimidazolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

benzotriazolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 benzotienylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 benzofuranylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 ftalimid-1-ylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 indén-2-ylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 2,3-dihydro-1H-indén-2-ylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 indazolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,
 tetrahydrochinolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} a
 tetrahydroizochinolylová skupina substituovaná 0 až 3 skupinami R^{41} ,

R^3 sa vo všetkých prípadoch nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina a etylová skupina,

R^{6a} je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina,

R^{6b} je atóm vodíka,

alternatívne R^{6a} a R^{6b} spoločne predstavujú $=O$ alebo $=S$,

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, trifluórmetylová skupina a trifluórmetoxyskupina,

R^{41} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, hydroxylová skupina, trifluórmetylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, $=O$, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina a etoxyskupina,

R^{42} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, hydroxylová skupina, trifluórmetylová skupina, SO_2R^{45} , SR^{45} , $NR^{46}R^{47}$, OR^{48} , nitroskupina, kyanoskupina, $=O$, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, metoxyskupina a etoxyskupina,

R^{45} je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

R^{46} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo butylová skupina,

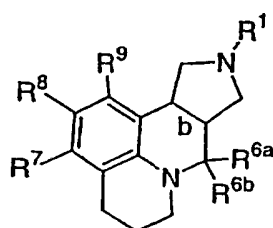
R^{47} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, izobutylová skupina, $-C(=O)NH(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)NH(\text{etylová})$ skupina, $-SO_2(\text{metylová})$ skupina, $-SO_2(\text{etylová})$ skupina, $-SO_2(\text{fenylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{etylová})$ skupina a $-C(=O)H$,

R^{48} sa vždy nezávisle volí z prípadov atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, $-C(=O)NH(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)NH(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)O(\text{etylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{metylová})$ skupina, $-C(=O)(\text{etylová})$ skupina a $-C(O)H$,

n je 1 a

m je 1.

17. Zlúčenina podľa nároku 13, všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom

b je jednoduchá väzba, kde vodíky mostíka sú v polohe cis alebo trans,

R^1 sa volí z prípadov

$-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,

$-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-brómfenylová})$ skupina,

$-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-metylfenylová})$ skupina,

$-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-metoxyfenylová})$ skupina,

$-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-(3,4-dichlórfenyl)fenylová})$ skupina,

$-(CH_2)_3C(=O)(3\text{-metyl-4-fluórfenylová})$ skupina,

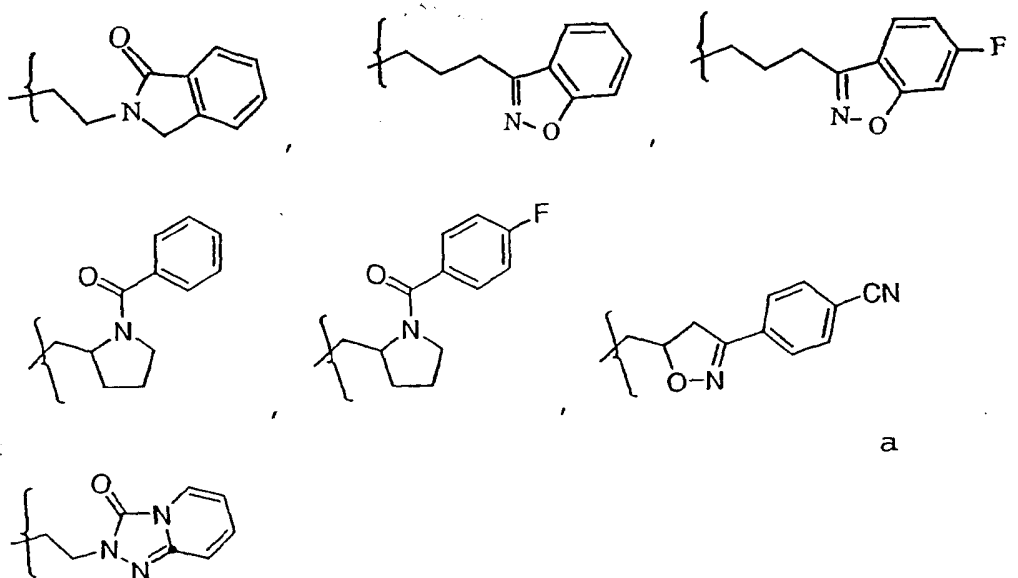
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2,3\text{-dimetoxifyenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-chlórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-metylfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-terc-butylfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3,4\text{-difluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-metoxy-5-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-fluór-1-naftylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{benzylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(2,3\text{-dimetoxifyenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(3\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(3\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(3\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-pyridylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-5-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-F-fenylová})$ skupina,

- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NO}_2\text{-4-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-3-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-4-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{NH}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{N(metyl)}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{etylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)N(metyl)}(\text{metoxyskupina})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)NH}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(\text{fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(\text{fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(4\text{-fluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2,4\text{-difluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2,4\text{-difluórfenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3(3\text{-indolylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-metyl-3-indolylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-indolylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-indolinylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{-benzimidazolylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_3(1\text{H-1,2,3-benzotriazol-1-ylová})$ skupina,

- (CH₂)₃(1H-1,2,3-benzotriazol-2-ylová) skupina,
- (CH₂)₂(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ylová) skupina,
- (CH₂)₂(1H-1,2,3-benzotriazol-2-ylová) skupina,
- (CH₂)₃(3,4-dihydro-1(2H)-chinolylová) skupina,
- (CH₂)₂C(=O)(4-fluórfenylová) skupina,
- (CH₂)₂C(=O)NH(4-fluórfenylová) skupina,
- CH₂CH₂(3-indolylová) skupina,
- CH₂CH₂(1-ftalimidylová) skupina,
- (CH₂)₄C(=O)N(metyl)(metoxyskupina),
- (CH₂)₄-CO₂(etylová) skupina,
- (CH₂)₄C(=O)(fenylová) skupina,
- (CH₂)₄(cyklohexylová) skupina,
- (CH₂)₃CH(fenyl)₂,
- CH₂CH₂CH=C(fenyl)₂,
- CH₂CH₂CH=CMe(4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃CH(4-fluórfenyl)₂,
- CH₂CH₂CH=C(4-fluórfenyl)₂,
- (CH₂)₂(2,3-dihydro-1H-indén-2-ylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-5-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-3-F-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-Cl-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-OH-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-Br-fenylová) skupina,
- (CH₂)₃C(1H-indazol-3-ylová) skupina,

$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(5\text{-F-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(7\text{-F-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(6\text{-Cl-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(6\text{-Br-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHMe-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-benzotién-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-indol-1-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-indol-1-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-2,3-dihydro-1H-indol-1-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-2,3-dihydro-1H-indol-1-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-indol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-indol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-indol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(9\text{H-purín-9-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{H-purín-7-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-indazol-3-ylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHSO}_2\text{Me-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCO}_2\text{Et-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{NHEt-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCHO-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-OH-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeS-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHSO}_2\text{Me-4-F-fenylová})$ skupina,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me},$

- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}(\text{OH})(4\text{-F-fenyl})_2$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}(\text{OH})(4\text{-Cl-fenyl})_2$,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(4\text{-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeO-4-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-4-F-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-Me-fenylová})$ skupina,
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})$ fenylová skupina,



a

R^7 , R^8 a R^9 sa vždy nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, fenylová skupina, benzylová skupina,

$\text{HC}(=\text{O})-$, metyl- $\text{C}(=\text{O})-$, etyl- $\text{C}(=\text{O})-$, propyl- $\text{C}(=\text{O})-$, izopropyl- $\text{C}(=\text{O})-$, n-butyl- $\text{C}(=\text{O})-$, izobutyl- $\text{C}(=\text{O})-$, sek-butyl- $\text{C}(=\text{O})-$, terc-butyl- $\text{C}(=\text{O})-$, fenyl- $\text{C}(=\text{O})-$,

metyl-C(=O)NH-, etyl-C(=O)NH-, propyl-C(=O)NH-, izopropyl-C(=O)NH-, n-butyl-C(=O)NH-, izobutyl-C(=O)NH-, sek-butyl-C(=O)NH-, terc-butyl-C(=O)NH-, feny-C(=O)NH-,

metylaminoskupina, etylaminoskupina, propylaminoskupina, izopropylaminoskupina, n-butylaminoskupina, izobutylaminoskupina, sek-butylaminoskupina, terc-butylaminoskupina, fenylaminoskupina,

s podmienkou, že dva zo substituentov R^7 , R^8 a R^9 sa nezávisle volia z prípadov atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, kyanoskupina, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc-butylová skupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina, etoxyskupina, izopropoxyskupina a trifluórmetoxyskupina.

18. Zlúčenina zvolená zo skupiny zlúčenín vymenovaných v tabuľke 1, tabuľke 2 a tabuľke 3.

19. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič a terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 alebo 18 alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

20. Spôsob liečenia človeka, ktorý trpí poruchou súvisiacou s pozmenením receptorov 5HT_{2C}, **vyznačujúci sa tým**, že sa pacientovi, ktorý potrebuje túto liečbu, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 alebo 18 alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.