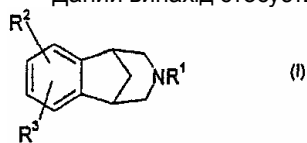


Цей винахід стосується конденсованих з арилом азаполіциклічних сполук, визначених більш конкретно формулою I нижче. Сполуки формули I зв'язують специфічні сайти нейронів рецепторів нікотинового ацетилхоліну і корисні для модуляції холінергічної функції. Такі сполуки корисні для лікування запального захворювання кишечника (включаючи, але не обмежуючись цим, виразковий коліт, гангрену піодермію і хворобу Крона), кишечного синдрому з болями, спастичної дистонії, хронічного болю, гострого болю, синдрому черевної мальабсорбції, пучиту (запалення хірургічно утвореної кишені кишечника), вазоконстрикції, тривоги, панічного стану, депресії, біполярного розладу, аутизму, розладу сну, розладу біоритмів, амілотропного латерального склерозу (ALS), когнитивної дисфункції, гіпертензії, булімії, анорексії, ожиріння, серцевих аритмій, шлункової гіперсекреції кислоти, виразок, феохромоцитом, прогресуючого супрам'язового паралічу, залежності від хімічних речовин і наркоманії (наприклад, залежності від або звикання до нікотину (і/або тютюнових продуктів), алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головного болю, удару, травматичної черепно-мозкової травми (TBI), обсессивно-компульсивного розладу, психозу, хореї Гентінгтона, пізньої дискінезії, гіперкінезії, дислексії, шизофренії, мультиінфарктного слабоумства типу Альцгеймера (AD), хвороби Паркінсона (PD), захворювання з дефіцитом уваги і гіперактивністю (ADHD) і синдрому Туретта.

Сполуки цього винаходу можуть також застосовуватися в сполученні з антидепресантом, таким, наприклад, як трициклічний антидепресант або антидепресант, що інгібує обернене захоплення серотоніну (SRI), для лікування відразу зниження когнитивної функції і депресії, асоційованих із AD, PD, ударом, хореєю Гентінгтона або травматичної черепно-мозкової травми (TBI); у сполученні з мускариновими агоністами, для того, щоб стимулювати як центральні мускаринові, так і нікотинові рецептори для лікування, наприклад, ALS, когнитивної дисфункції, асоційованого з віком зниження когнитивної функції, AD, PD, удару, хореї Гентінгтона і TBI; у сполученні з нейротропними чинниками, такими як NGF (чинник росту нервів), для максимального холінергічного збільшення при лікуванні, наприклад, ALS, когнитивної дисфункції, асоційованого з віком зниження когнитивної функції, AD, PD, удару, хореї Гентінгтона і TBI; або в сполученні з агентами, що уповільнюють або придушують AD, такими як підсилювачі когнитивної функції, або з інгібіторами агрегації амілоїда, інгібіторами секретаз, інгібіторами таукінази, нейрональними протизапальними агентами і з терапією естрогеноподібними сполуками.

Інші сполуки, що зв'язуються із сайтами нейронів нікотинового рецептора, зазначені в заявці на патент США 08/963852, яка була зареєстрована 4 листопада 1997р. Вказана заявка визнана спільною з даною заявкою і цілком включена тут в якості посилання.

Даний винахід стосується конденсованих з арилом азаполіциклічних сполук формули



$R^1$  являє собою водень,  $(C_1-C_6)$  алкіл, некон'югований  $(C_3-C_6)$  алкеніл, бензил,  $XC(=O)R^{13}$  або  $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_4)$  алкіл;

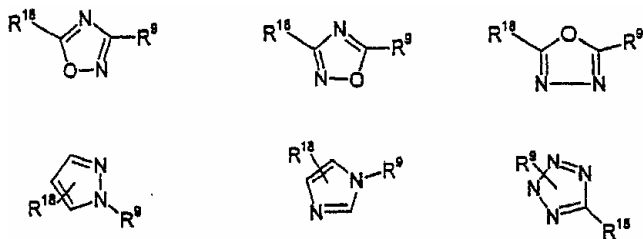
$R^2$  і  $R^3$  обирають незалежно з водню,  $(C_2-C_6)$  алкенілу,  $(C_2-C_6)$  алкініла, гідрокси, нітро, аміно, гало, піано,  $-SO_q(C_1-C_6)$  алкілу, де  $q$  дорівнює нулю, одиниці або двом,  $(C_1-C_6)$  алкіламіно-,  $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміно-,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONRR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^{13}$ ,  $-XC(=O)R^{13}$ , арил- $(C_0-C_3)$ алкілу- або арил- $(C_0-C_3)$ алкіл-О-, де вказаний арил вибирають з фенілу і нафтилу, гетероарил- $(C_0-C_3)$ алкілу- або гетероарил- $(C_0-C_3)$ алкіл-О-, де вказаний гетероарил вибирають з 5-7-членних ароматичних кільців, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з кисню, азоту і сірки, і  $X^2(C_0-C_6)$ алкілу- і  $X^2(C_1-C_6)$  алкокси- $(C_0-C_6)$ алкілу-, де  $X^2$  відсутній або  $X^2$  представляє собою  $(C_1-C_6)$ алкілуміно- або  $[(C_1-C_6) алкіл]_2$ аміно-, і де  $(C_0-C_6)$  алкільна або  $(C_1-C_6)$  алкокси-  $(C_0-C_6)$  алкільна частки вказаних  $X^2(C_0-C_6)$  алкілу- і  $X^2(C_1-C_6)$  алкокси-  $(C_0-C_6)$  алкілу- містять щонайменше один атом вуглецю і де від одного до трьох атомів вуглецю вказаних  $(C_0-C_6)$  алкільної або  $(C_1-C_6)$  алкокси-  $(C_0-C_6)$  алкільної частин необов'язково можуть бути замінені атомом кисню, азоту або сірки, за тієї умови, що будь-які два таких гетероатома мають бути розділені щонайменше двома атомами вуглецю, і де будь-яка з алкільних частин вказаних  $(C_0-C_6)$  алкілу- або  $(C_1-C_6)$  алкокси- $(C_0-C_6)$  алкілу- можуть бути необов'язково замінені від двох до семи атомами фтору і де один з атомів вуглецю кожної з алкільних частин вказаного арил- $(C_0-C_3)$ алкілу- і вказаного гетероарил- $(C_0-C_3)$  алкілу- можуть бути необов'язково замінені атомом кисню, азоту або сірки, і де кожна з вказаних вище арильних і гетероарильних груп може бути необов'язково заміщена одним або більше заступниками, переважно від нуля до двох заступників, що вибираються незалежно з  $(C_1-C_6)$  алкілу, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору,  $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору, гало (наприклад, хлор, фтор, бром або йод),  $(C_2-C_6)$ алкенілу,  $(C_2-C_6)$ - алкініла, гідрокси, нітро, ціано, аміно,  $(C_1-C_6)$  алкіламіно-,  $[(C_1-C_6) алкіл]_2$ аміно-,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $SO_2NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^{13}$  і  $-XC(=O)R^{13}$ ,

або  $R^2$  і  $R^3$  разом із вуглецьми, до яких вони приєднані, утворюють 4-7-членне моноциклічне або 10-14-членне біциклічне карбоциклічне кільце, що може бути насиченим або ненасиченим, де від одного до трьох некон'югованих атомів вуглецю зазначених моноциклічних кільців і від одного до п'ятих атомів вуглецю зазначених біциклічних кільців, що не є частиною бензотріциклічного, показаного у формулі I, можуть бути необов'язково незалежно замінені азотом, киснем або сіркою, і де зазначені моноциклічні і біциклічні кільця можуть бути необов'язково замінені одним або більше заступниками, переважно від нуля до двох заступників для моноциклічних кільців і від нуля до трьох заступників для біциклічних кільців, що незалежно вибирають із  $(C_0-C_6)$  алкілу- або  $(C_1-C_6)$  алкокси-  $(C_0-C_6)$  алкілу-, де загальна кількість атомів вуглецю не перевищує шести і де будь-яка з алкільних частин може бути необов'язково заміщена від одного до семи атомами фтору; нітро, оксо, ціано, гало,  $(C_2-C_6)$  алкенілу,  $(C_2-C_6)$  алкініла, гідрокси, аміно,  $(C_1-C_6)$  алкіламіно-,  $[(C_1-C_6) алкіл]_2$ аміно-,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^{13}$  і  $-XC(=O)R^{13}$ ,

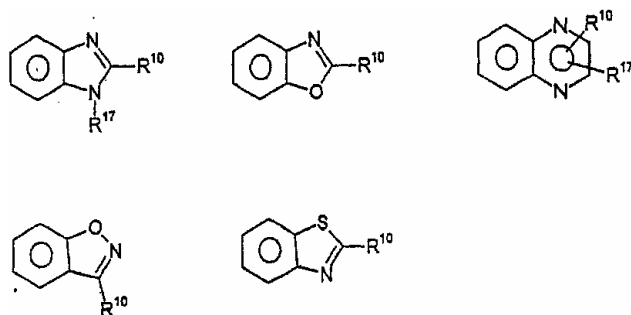
кожний із  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{13}$  незалежно вибирають із водню і  $(C_1-C_6)$  алкілу, або  $R^5$  і  $R^6$ , або  $R^7$  і  $R^8$  разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють піролідинове, піперидинове, морфолінове, азетидинове, піперазинове, -N-  $(C_1-C_6)$  алкілпіперазинове або тіоморфолінове кільце, або тіоморфолінове кільце, в якому сірка кільця замінена сульфоксидом або сульфоном; і

кожний X незалежно являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен;  
за умови, що: (а) щонайменше один із R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> повинний відрізнятися від водню і (b) коли R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є воднем, R<sup>1</sup> не може бути воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкілом або некон'югованим (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілом;  
і до фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Прикладами гетероарильних груп, в яких можуть бути кожний із R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup>, є такі:  
тієнільна, оксазолільна, ізоксазолільна, піридилна, піримідилна, тіазолільна, тетразолільна, ізотіазолільна, тріазолільна, імідазолільна, тетразолільна, піролільна і такі групи:

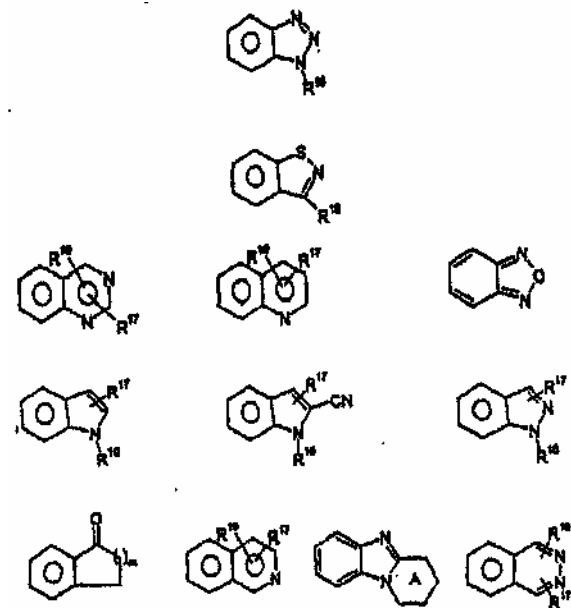


де один із R<sup>9</sup> і R<sup>18</sup> є воднем або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкілом, а інший є зв'язком із бензотріанглом формули I.  
Прикладами сполук даного винаходу є сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі, де R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> разом із бензотріанглом формули I утворюють біциклічну кільцеву систему, обрану з таких:



де R<sup>10</sup> і R<sup>17</sup> незалежно вибирають з (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) алкілу- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу-, де загальна кількість атомів вуглецю не перевищує шести і де будь-яка з алкільних частин може бути необов'язково заміщена від одного до семи атомами фтору; нітро, ціано, гало, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкілфміно-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]<sub>2</sub>аміно-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup>, -XC(=O)R<sup>13</sup>, фенілу і моноциклічного гетероарила, де зазначений гетероарил визначений як R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup>, які вказані у визначенні сполук формули I вище;

інші втілення даного винаходу стосуються до сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей, де R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> разом із бензотріанглом формули I утворюють біциклічну або трициклічну кільцеву систему, обрану з таких:



де R<sup>10</sup> і R<sup>17</sup>, ті ж, що і зазначені вище, і m дорівнює нулю, одиниці або двом, і де один з атомів вуглецю кільця A може бути необов'язково заміщений киснем або -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкілом.

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей, де ні R<sup>2</sup>, ні R<sup>3</sup> не приєднані до бензотріанглу формули I через атом кисню.

Інші втілення даного винаходу стосуються до сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей, де R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> не утворюють разом із бензотріанглом формули I біциклічну або трициклічну кільцеву систему.

Інші втілення даного винаходу ставляться до сполук формули I, де один або обидва з R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> являють собою -C(=O)R<sup>13</sup>, де R<sup>13</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкілом. Інші здійснення даного винаходу стосуються сполук формули I,

де один або обидва з  $R^2$  і  $R^3$  являють собою  $-C(=O)R^{13}$ , де  $R^{13}$  є  $(C_1-C_6)$  алкілом або  $(C_1-C_3)$  алкілом, необов'язково заміщеним від одного до семи атомами фтору. Інші здійснення стосуються сполук формули I, де один із  $R^2$  і  $R^3$  являє собою  $CF_3$ , фтор, ціано або  $C_2F_5$ ;

інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, де  $R^1$  не є метилом.

Прикладами конкретних сполук формули I є такі:

Гідрохлорид 6-метил-5,7-діоксо-6,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-трієна;

Гідрохлорид 6-метил-5-оксо-6,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-трієна;

Гідрохлорид 5,7-диметил-6-оксо-5,7,13-тріазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-трієна;

Гідрохлорид 5,7-діоксо-6,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-трієна;

Гідрохлорид 6-оксо-5,7,13-тріазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-трієна;

Гідрохлорид 4,5-дифтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна;

Гідрохлорид 5-фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-карбонітрила;

Гідрохлорид 4-етиніл-5-фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна;

Гідрохлорид 5-етиніл-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-карбонітрила;

Гідрохлорид 5-хлор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-карбонітрила;

Гідрохлорид 4-етиніл-5-хлор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна;

Гідрохлорид 5-окса-7-метил-6-оксо-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-трієна;

Гідрохлорид 4-фтор-5-трифторометил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна;

Гідрохлорид 4-хлор-5-трифторометил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна;

Гідрохлорид 5-трифторометил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-карбонітрила;

Гідрохлорид 4-етиніл-5-трифторометил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна;

Гідрохлорид 6-метил-5-тіа-5-діокса-6,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-трієна;

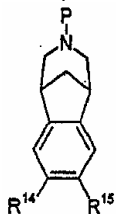
Гідрохлорид 7-диметиламіно-5-тіа-5-діокса-6,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,8-

трієна

Гідрохлорид 6,7-діокса-5,8,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,9-трієна

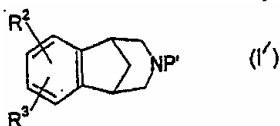
Гідрохлорид 5,8-диметил-6,7-діокса-5,8,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,9-трієна

Цей винахід стосується також сполук формули



де P являє собою водень, метил,  $COOR^{16}$ , де  $R^{16}$  є  $(C_1-C_6)$  алкілом, алілом, 2,2,2-трихлороетилом або  $(C_1-C_6)$  алкілом;  $-C(=O)NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  є тими ж, що і визначені у формулі I вище;  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)$   $(C_1-C_6)$  алкіл, де алкільна частина може бути необов'язково заміщена від 1 до 3 атомами галогену, переважно від 1 до 3 атомами фтору або хлору; бензил або трет-бутоксикарбоніл (t-Boc); і  $R^{14}$  і  $R^{15}$  вибирають незалежно з водню,  $(C_1-C_6)$  алкілу, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору;  $-C(=O)$   $(C_1-C_6)$  алкіл, ціано, гідрокси, нітро, аміно,  $-O$   $(C_1-C_6)$  алкіл або гало; з тією умовою, що  $R^{14}$  і  $R^{15}$  не можуть бути обидва водні, коли P є воднем,  $(C_1-C_6)$  алкілом або некон'югованим  $(C_3-C_6)$  алкенілом. Такі сполуки корисні в якості проміжних продуктів при синтезі сполук формули I.

Винахід також стосується сполуки формули



де  $R^2$  і  $R^3$  визначені вище; і P' являє собою  $COOR^{16}$ , де  $R^{16}$  є алілом, 2,2,2-трихлороетилом або  $(C_1-C_6)$  алкілом;  $-C(=O)NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  мають значення, визначені в п.2 формули винаходу;  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)$   $(C_1-C_6)$  алкіл, де алкільна частина може бути необов'язково заміщена від 1 до 3 атомами галогену, переважно від 1 до 3 атомами фтору або хлору; бензил або трет-бутоксикарбоніл (t-Boc).

Якщо це спеціально не зазначено, термін "гало", як тут використовується, включає фтор, хлор, бром і йод.

Якщо це спеціально не зазначено, термін "алкіл", як тут використовується, включає нерозгалужені, розгалужені або циклічні алкіли і може включати нерозгалужені і циклічні алкільні частини, а також розгалужені і циклічні частини.

Термін "алкокси", як тут використовується, означає "алкіл-O", де "алкіл" є тим же, що визначено вище.

Термін "алкілен", як тут використовується, означає алкільний радикал, що містить два доступних зв'язуючих місця (тобто -алкіл-), де "алкіл" є тим же, що визначено вище.

Якщо це спеціально не зазначено, термін "один або більше заступників", як тут використовується, стосується заступників, від одного до максимальної кількості, можливої на основі наявного числа доступних ділянок, що зв'язують.

Термін "лікування", як тут використовується, стосується анулювання, полегшення, гальмування розвитку або запобігання захворюванню або стану, у відношенні якого цей термін застосовують, або одного або більше симптомів таких станів або захворювань. Термін "лікування", як тут використовується, стосується акту лікування, причому "лікування" визначено тут тільки що вище.

Сполуки формули I можуть містити оптичні центри і, отже, можуть існувати в різноманітних енантімерних конфігураціях. Винахід включає всі енантімери, діастереомери й інші стереоізмери таких сполук формули I, а також рацемічні й інші їхні суміші.

Даний винахід стосується також радіоактивно мічених форм сполук формули I. Переважними

радіоактивно міченими сполуками формули I є ті, в яких радіоактивну мітку вибирають із  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  і  $^{125}\text{I}$ . Такі радіоактивно мічені сполуки корисні в якості дослідницьких і діагностичних інструментів у дослідженнях метаболічної фармакокінетики й аналізу зв'язування як у тварин, так і в людини.

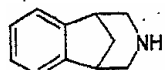
Даний винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка застосовується для зниження ніотинової залежності або для допомоги у припиненні або зниженні вживання тютюну у ссавців, включаючи людину, що включає кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яка ефективна для зниження ніотинової залежності або для допомоги у припиненні або зниженні вживання тютюну і фармацевтично прийнятному носію.

Даний винахід стосується також способу зниження ніотинової залежності або допомоги в припиненні або зниженні вживання тютюну у ссавця, включаючи людину, який включає введення вказаному ссавцю кількості сполука формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яке ефективне для зниження ніотинової залежності або для допомоги у припиненні або зниженні вживання тютюну.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або стану, вибраного із запального захворювання кишечника (включаючи, але не обмежуючись цим, виразковий коліт, гангренозну піодермію і хворобу Крона), кишкового синдрому з болями, спастичної дистонії, хронічного болю, гострого болю, синдрому черевної мальабсорбції, пучита (запалення хірургічно утвореної кишені кишечника), вазоконстрикції, тривожності, панічного стану, депресії, біполярного розладу, аутизму, розладів сну, розладу біоритмів, амілотропного латерального склерозу (ALS), когнітивної дисфункції, гіпертензії, булімії, анорексії, ожиріння, серцевих аритмій, шлункової гіперсекреції кислоти, виразок, феохромоцитом, що прогресує супрам'язового параліча, залежності від хімічних речовин і наркоманії (наприклад, залежності від або звикання до нікотину (і/або тютюнових продуктів), алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головного болю, удару, травматичної черепно-мозкової травми (TBI), обсессивно-компульсивного розладу (OCD), психозу, хореї Гентінгтона, пізньої дискінезії, гіперкінези, дислексії, шизофренії, мультиінфарктного недоумства, асоційованого з віком зниження когнітивної функції, епілепсії, включаючи малий епілептичний припадок, старечого недоумства типу Альцгеймера (AD), хвороби Паркінсона (PD), захворювання з дефіцитом уваги і гіперактивністю (ADHD) і синдрому Туретта у ссавця, включаючому введення ссавцеві, потребууючому такого лікування, кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що ефективна для лікування такого захворювання або стану.

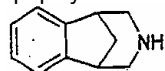
Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування захворювання або стану, що вибирається з запального захворювання кишечника (включаючи, але не обмежуючись цим, виразковий коліт, гангренозну піодермію і хворобу Крона), кишкового синдрому з болями, спастичну дистонію, хронічний біль, гострий біль, синдром черевної мальабсорбції, пучит (запалення хірургічно утвореної кишені кишечника), вазоконстрикції, тривожності, панічного стану, депресії, біполярного розладу, аутизму, розладів сну, розладу біоритмів, амілотропного латерального склерозу (ALS), когнітивної дисфункції, гіпертензії, булімії, анорексії, ожиріння, серцевих аритмій, шлункової гіперсекреції кислоти, виразок, феохромоцитом, що прогресує супрам'язового паралічу, залежності від хімічних речовин і наркоманії (наприклад, залежності від або звикання до нікотину (і/або тютюнових продуктів), алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головного болю, удару, травматичної черепно-мозкової травми (TBI), обсессивно-компульсивного розладу (OCD), психозу, хореї Гентінгтона, пізньої дискінезії, гіперкінези, дислексії, шизофренії, мультиінфарктного недоумства, асоційованого з віком зниження когнітивної функції, епілепсії, включаючи малий епілептичний припадок, старечого недоумства типу Альцгеймера (AD), хвороби Паркінсона (PD), захворювання з дефіцитом уваги і гіперактивністю (ADHD) і синдрому Туретта в ссавця, що включає кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного носія.

Даний винахід стосується також способу зниження ніотинової залежності або допомоги в припиненні або зниженні використання тютюну в ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки, що включає кількість сполуки формули



або її фармацевтично прийнятної солі, що ефективна для зниження ніотинової залежності або для допомоги в припиненні або зниженні вживання тютюну.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання або стану, що вибирається з запального захворювання кишечника (включаючи, але не обмежуючись цим, виразковий коліт, гангренозну піодермію і хворобу Крона), кишкового синдрому з болями, спастичної дистонії, хронічного болю, гострого болю, синдрому черевної мальабсорбції, пучита (запалення хірургічно утвореної кишені кишечника), вазоконстрикції, тривожності, панічного стану, депресії, біполярного розладу, аутизму, розладів сну, розладів біоритмів, амілотропного латерального склерозу (ALS), когнітивної дисфункції, гіпертензії, булімії, анорексії, ожиріння, серцевих аритмій, шлункової гіперсекреції кислоти, виразок, феохромоцитом, що прогресує супрам'язового паралічу, залежності від хімічних речовин і наркоманії (наприклад, залежності від або звикання до нікотину (і/або тютюнових продуктів), алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головного болю, удару, травматичної черепно-мозкової травми (TBI), обсессивно-компульсивного розладу (OCD), психозу, хореї Гентінгтона, малого епілептичного припадку, старечого недоумства типу Альцгеймера (AD), хвороби Паркінсона (PD), захворювання з дефіцитом уваги і гіперактивністю (ADHD) і синдрому Туретта в ссавця, що включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, кількості сполуки формули



або її фармацевтично прийнятної солі, що ефективне для лікування такого захворювання або стану.

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних кислих адитивних солей сполук формули I. Прикладами фармацевтично прийнятних кислих адитивних солей сполук формули I є солі соляної кислоти, пара-толуолсульфокислоти, фумарової кислоти, лимонної кислоти, бурштинової кислоти, саліцилової

кислоти, щавлевої кислоти, бромистоводневої кислоти, фосфорної кислоти, метансульфо кислоти, винної кислоти, сіль яблучної кислоти, ди-пара-толуоїлвинної кислоти і мигдальної кислоти.

За винятком спеціально обговорених випадків,  $R^1$ - $R^{18}$ , m і P і структурна формула, I у схемах реакцій і обговореннях, що будуть подані нижче, мають ті ж значення, що визначені вище.

Схема 1

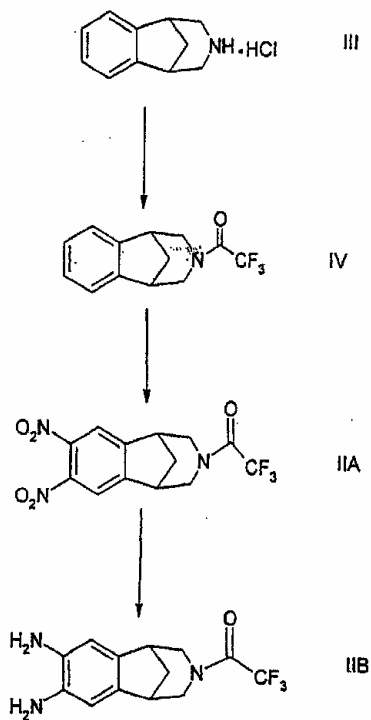


Схема 2

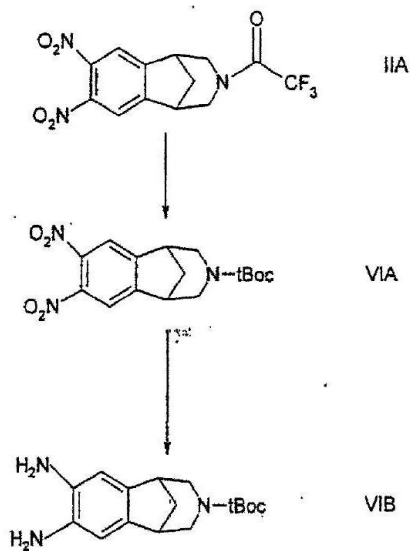


Схема 2, продолжения

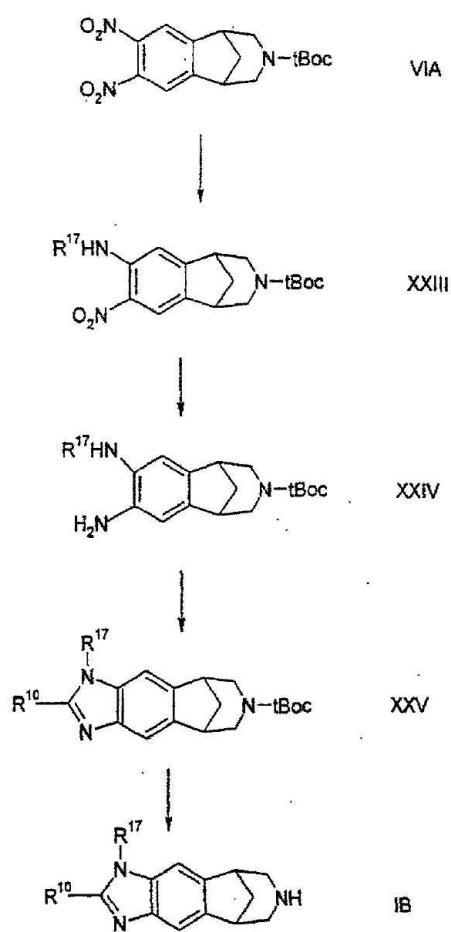
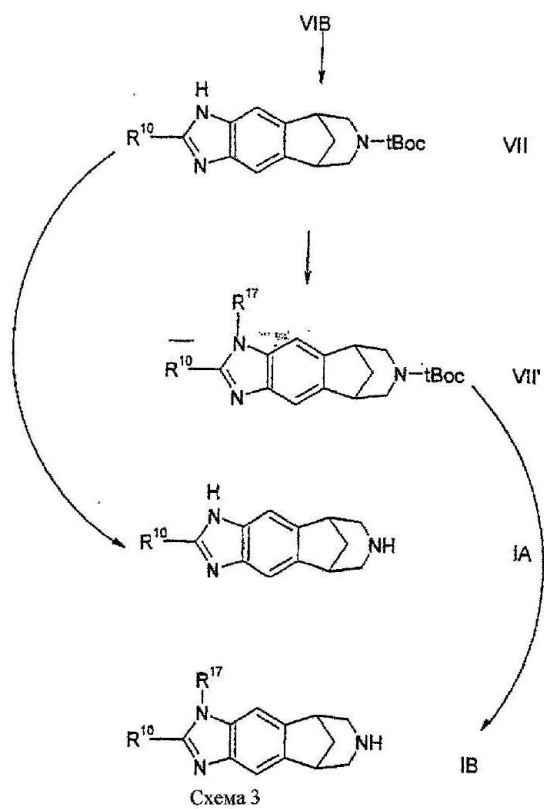


Схема 4

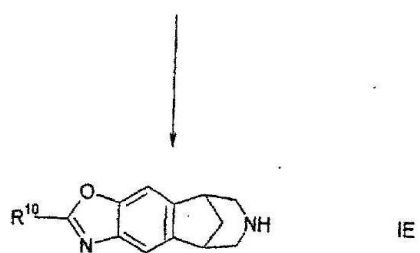
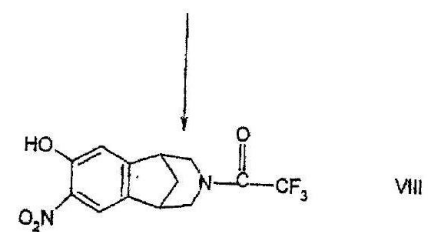
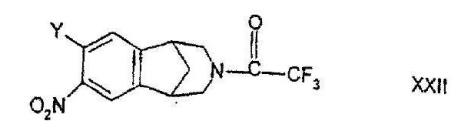
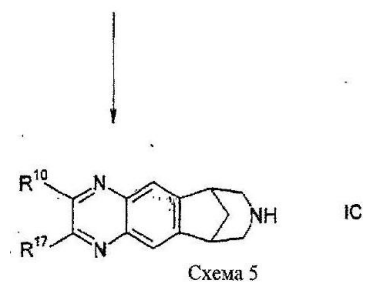
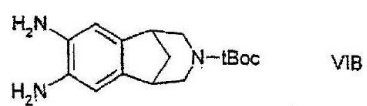


Схема 6

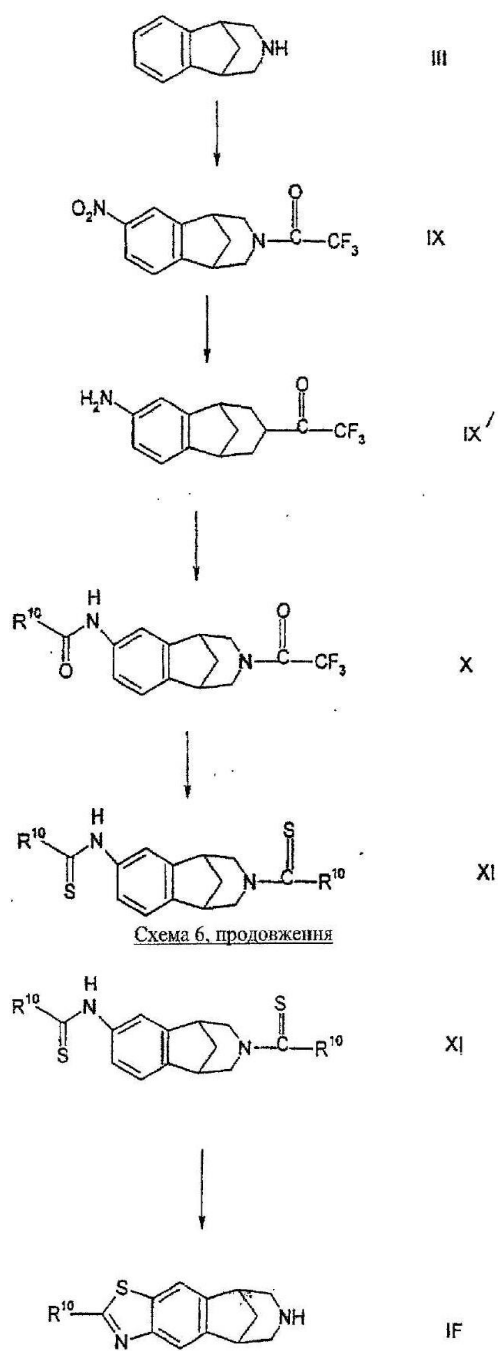




Схема 7

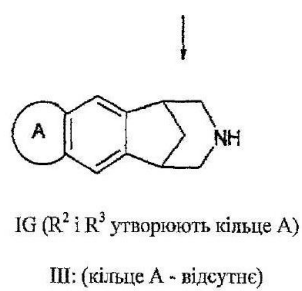
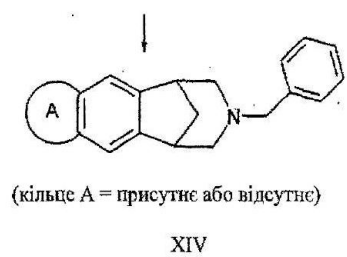
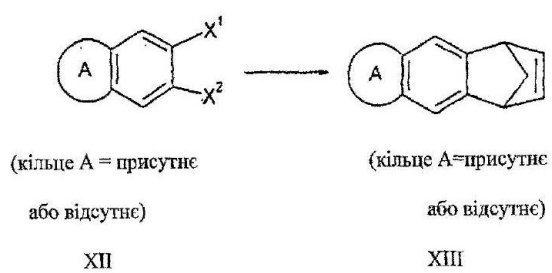
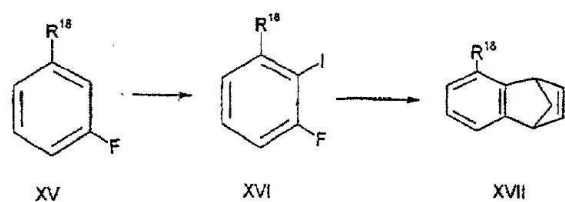


Схема 8



( $R^{18} = F$  або  $(C_1-C_6)$ алкокси)

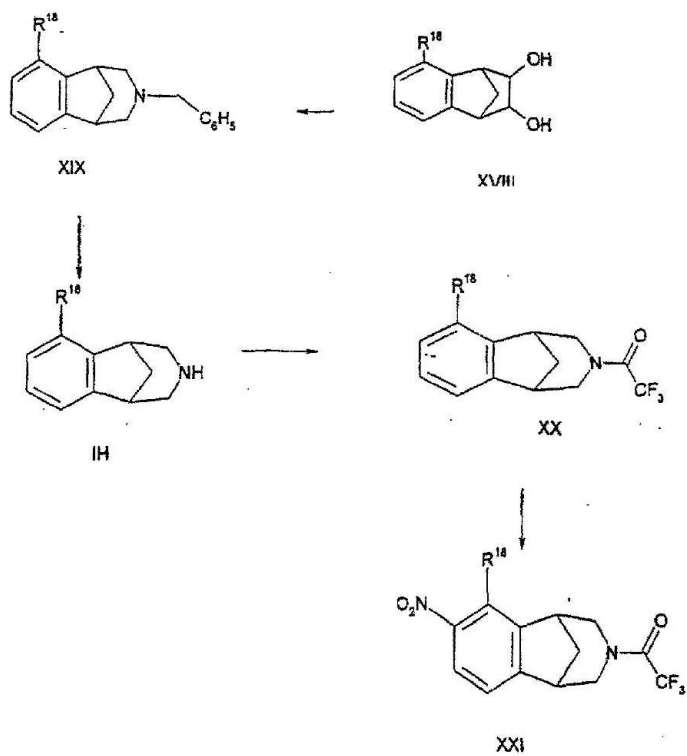


Схема 9

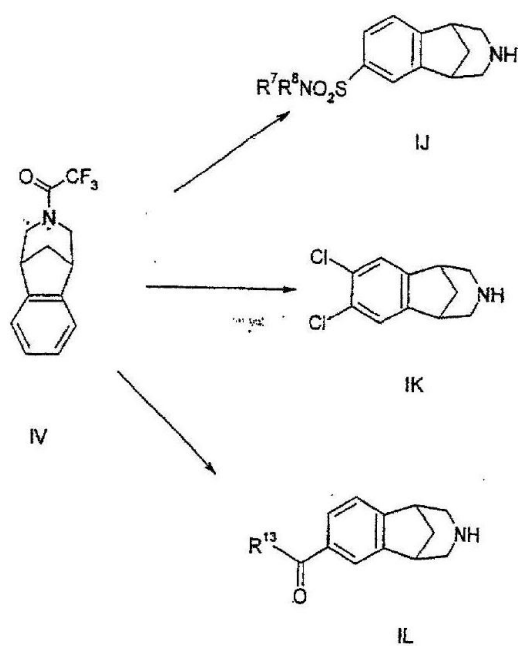
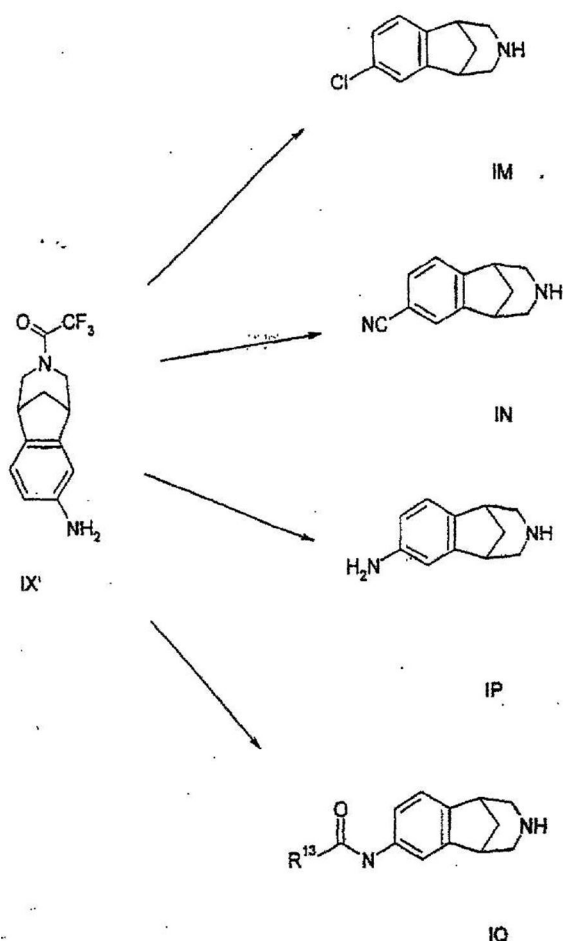


Схема 10



Схеми 1-10 ілюструють способи синтезу сполук формули I.

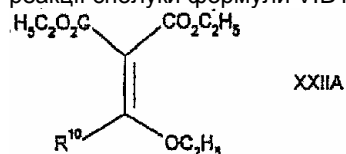
Що стосується схеми 1, вихідний матеріал формули III вводять у реакцію з трифтороцетовим ангідридом в присутності піридину для утворення сполуки формули IV. Цю реакцію звичайно проводять у метиленхлориді при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури.

Сполуки формули IV потім перетворюють у динітропохідне формули IIA за допомогою такого процесу. Сполуку формули IV додають до суміші з 4 або більше еквівалентів трифторометансульфоїкислоти ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) і від 2 до 3 еквівалентів азотної кислоти в хлорованому вуглеводневому розчиннику, такому як хлороформ, дихлоретан (DCE) або метиленхлорид. Отриманої суміші дають реагувати протягом приблизно від 5 до 24 годин. Обидві зазначені вище реакції звичайно проводять при температурі в діапазоні від приблизно -78°C до приблизно 0°C протягом приблизно 2 годин і потім дають нагрітися до кімнатної температури протягом решти часу.

Відновлення сполуки формули IIA з застосуванням способів, добре відомих спеціалістам, дає сполуки формули IIB. Це відновлення може бути виконано, наприклад, за допомогою водню і палладієвого каталізатора, такого як гідроокис паладію, і проведення реакції в метанолі при приблизно кімнатній температурі.

Що стосується схеми 2, сполуки формули IIA перетворюють у відповідні сполуки, де трифторацетильну захисну групу заміщають t-Вос захисною групою (VIA) за допомогою реакції спочатку з гідроокисом або карбонатом лужного металу або луго-земельного металу (або амонію) і потім реакції виділеного з попередньої реакції продукту з ди-трет-бутилдикарбонатом. Реакцію з гідроокисом або карбонатом лужного металу або луго-земельного металу (або амонію) звичайно проводять у водяному спирті, діоксані або тетрагідрофурані (ТГФ) при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно 70°C, переважно при приблизно 70°C протягом від приблизно однієї до приблизно 24 годин. Реакцію виділеного з зазначеної вище реакції незахищеного аміну або адитивної кислоти солі такого аміну з ди-трет-бутилдикарбонатом переважно проводять у розчиннику такому як ТГФ, діоксан або метиленхлорид при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури. Цю реакцію можна проводити, а можна і не проводити в присутності основи. Коли реагентом служить сіль аміну переважно застосовування основи. Отриману сполуку формули VIA може бути перетворено у відповідне діамінопохідне формули VIB за допомогою процедури, описаної вище для перетворення динітросполуки формули IIA у відповідну діамінсполуку формули IIB.

Перетворення сполуки формули VIB у бажану сполуку формули VII може бути зроблене за допомогою реакції сполуки формули VIB із сполукою формули



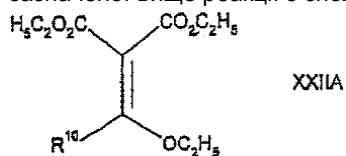
де  $R^{10}$  являє собою водень, ( $C_1-C_6$ ) алкіл, необов'язково заміщений від одного до семи атомів фтору, арил-( $C_0-C_3$ )алкіл, де зазначений арил вибирають із феніла і нафтила, або гетероарил-( $C_0-C_3$ )алкіл, де зазначений гетероарил вибирають із 5-7-членних ароматних кільців, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних із кисню, азоту і сірки, і де кожна з зазначених вище арильних і гетероарильних груп можуть бути необов'язково заміщені одним або більше заступників, переважно від нуля до двох заступників, незалежно обраними з ( $C_1-C_6$ )алкілу, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору, ( $C_1-C_6$ )алкокси, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору і ціано. Переважним розчинником для цієї реакції є суміш 10:1 етанолу:оцтової кислоти. Температуру реакції можна варіювати від приблизно  $40^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ , Переважна температура приблизно  $60^{\circ}\text{C}$ . Інші придатні розчинники включають оцтову кислоту, етанол і ізопропанол.

Інші способи одержання сполук формули VII сполуки формули VIB описані Segelstein et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34,1897.

Видалення t-Вос захисної трупи з сполуки формули VII дає відповідну сполуку формули IA. Захисна група може бути видалена за допомогою способів, добре відомих спеціалістам, наприклад, сполука формули VII може бути оброблена безводною кислотою, такою як соляна кислота, бромистоводнева кислота, метансульфокислота або фтороцтова кислота, переважно соляна кислота в етилацетаті, при температурі від приблизно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно від приблизно кімнатної температури до приблизно  $70^{\circ}\text{C}$ , протягом приблизно від однієї до 24 годин.

Сполука формули VII може бути перетворена у відповідну сполуку формули IB за допомогою її реакції з сполукою формули  $R^{17}Z$ , де  $R^{17}$  визначений як  $R^{10}$ , як визначено вище, і Z є видаленою групою, такою як гало або сульфонат (наприклад, хлоро, бромо, мезилат або тозилат), в присутності основи, такої як гідрид, гідроокис або карбонат лужного металу, переважно гідроокис калію, у полярному розчиннику, такому як вода, диметилсульфоксид (ДМСО), ТГФ або ДМФ, переважно суміші ДМСО і води, і наступного видалення захисної групи, як описано вище. Реакцію з  $R^{17}Z$  звичайно проводять при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно при приблизно  $50^{\circ}\text{C}$ , протягом приблизно п'яти годин.

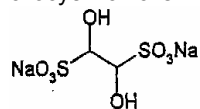
Схема 3 ілюструє альтернативний спосіб одержання сполук формули IB із сполуки формули VIA. Цей спосіб є переважним способом одержання сполук формули IB, де  $R^{17}$  є об'ємною групою, такою як група, що містить арил або гетероарил, або коли  $R^{17}$  не може бути приєднаний, як показано на схемі 2, за допомогою методів алкілювання або заміщення арилом. Що стосується схеми 3, сполуки формули VIA вводять у реакцію з придатною сполукою формули  $R^{17}NH_2$  у полярному розчиннику, такому як ТГФ, ДМФ або ДМСО, переважно ТГФ, при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно при температурі кипіння із зворотним холодильником, протягом від приблизно чотирьох до вісімнадцяти годин. Отриману сполуку формули XXIII потім перетворюють у відповідну сполуку формули XXIV шляхом відновлення нітрогрупи до аміногрупи, використовуючи способи, добре відомі спеціалістам. Такі способи відзначені вище для перетворення сполук формули IIA у сполуки формули IIB на схемі 1 і подані в експериментальних прикладах 12B і 18B. Замикання імідазольного кільця з утворенням відповідної сполуки формули XXV може бути потім проведено за допомогою реакції сполуки формули XXIV із зазначеної вище реакції з сполукою формули



де  $R^{10}$  є тим же, що і визначено вище, як описано вище, для перетворення сполук формули VIB у сполуки формули VII.

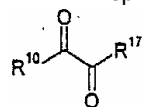
Видалення захисної групи з сполуки формули XXV дає відповідну сполуку формули IB. Це може бути здійснене за допомогою способів, добре відомих в науці, наприклад, як описано вище для утворення сполук формули IA із відповідних сполук формули VII.

Схема 4 ілюструє спосіб одержання сполук формули IC, де  $R^{10}$  і  $R^{17}$  є тими ж, що визначено вище. Що стосується схеми 4, сполуки формули VIB вводять у реакцію з сполукою формули



(адукт приєднання натрію бісульфитетандіону) у воді або іншому полярному розчиннику, такому як ТГФ, ДМФ або ДМСО, переважно в суміші води і розчинника, що мішається з водою, такого як ТГФ, протягом приблизно від однієї до чотирьох годин. Температура реакції може варіювати від приблизно  $40^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ , і переважно при приблизно температурі кипіння із зворотним холодильником.

Альтернативно, сполука формули VIB може бути введена в реакцію з сполукою формули



(реакція подвійної конденсації) у полярному розчиннику, такому як ТГФ, вода або оцтова кислота, переважно в суміші води і ТГФ. Цю реакцію звичайно проводять при температурі від приблизно  $40^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно при температурі кипіння із зворотним холодильником, протягом від приблизно двох до чотирьох годин.

Потім може бути отриманий бажаний хіноксолин формули IC шляхом зняття захисту з утвореної сполуки за допомогою однієї з попередніх реакцій, застосовуючи способи, описані вище для перетворення сполуки формули VII у сполуку формули IA.

Схема 5 ілюструє спосіб одержання сполук формули I, де  $R^2$  і  $R^3$  разом із бензольним кільцем, до якого

вони приєднані утворюють бензоксазольну кільцеву систему. Така сполука, де  $R^1$  є воднем, зображена на схемі 5 у вигляді хімічної формули ІЕ. Що стосується схеми 5, сполуки формули XXII, де Y є нітро, гало, трифторометансульфонатом або сіллю діазонію, взаємодіє з ацетатом калію або іншим карбоксилатом лужного або луго-земельного металу в розчиннику, такому як диметилсульфоксид (ДМСО), ДМФ або ацетонітрил, переважно ДМСО. Цій реакції звичайно дають проходити протягом приблизно 12-24 годин. Придатні температури реакції лежать у діапазоні від приблизно 70°C до приблизно 140°C. Переважна температура біля 100°C.

Зазначена вище реакція дає сполуку формули VIII, яка потім може бути перетворена в бажану сполуку, що має формулу ІЕ, за допомогою такої процедури. Спочатку сполуку формули VIII відновлюють у реакції з воднем і паладієвим або платиновим каталізатором, таким як гідроокис паладію в метанолі, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 70°C, переважно при приблизно кімнатній температурі, для утворення відповідного амінопохідного. Продукт цієї реакції потім вводять у реакцію з хлорангідридом формули  $R^{10}COCl$  або кислотним ангідридом формули  $(R^{10}CO)_2O$ , де  $R^{10}$  є  $(C_1-C_6)$  алкілом, або з сполукою формули  $R^{10}C(OC_2H_5)_3$  у придатному інертному розчиннику, такому як декалін, хлорбензол або ксилоли. Суміш ксилолів краща. Цю реакцію звичайно проводять при температурі приблизно 120-150°C, переважно при приблизно 140°C. Коли в якості реагенту використовують  $R^{10}COCl$ , переважно додавати до реакційної суміші стехіометричну кількість триетиламіну (TEA) або іншої органічної третинної амінооснови і каталітичну кількість пара-толуолсульфокислоти піридинія або пара-толуолсульфоната піридинія (PPTs). Коли в якості реагенту використовують  $R^{10}C(OC_2H_5)_3$ , переважно добавляти до реакційної суміші каталітичну кількість PPTs.

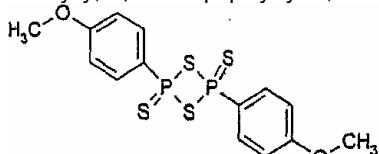
Видалення трифторацетильної захисної групи азоту дає бажану сполуку формули ІЕ. Це можна здійснити за допомогою способів, добре відомих спеціалістам, наприклад, за допомогою реакції захищеної сполуки з нижчим алканолом і водняним гідроокисом або карбонатом лужного або луго-земельного металу (або амонію), водняним карбонатом натрію при температурі від приблизно 50°C до приблизно 100°C, переважно при приблизно 70°C, протягом приблизно від двох до шести годин.

Схема 6 ілюструє одержання сполук формули І, де  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  і  $R^3$  разом із бензольним кільцем, до якого вони приєднані утворюють бензотіазольну кільцеву систему. Що стосується схеми 6, сполуку формули III вводять у реакцію з трифтороцтовим ангідридом для утворення відповідної сполуки, де азот кільця захищений трифторацетильною групою, і отриману сполуку із захищеним азотом потім вводять у реакцію з двома еквівалентами ангідрида трифторометансульфокислоти й одним еквівалентом азотної кислоти для утворення відповідної сполуки формули IX, де є єдиний нітрозамісник у бензотіазолі. Реакцію з трифтороцтовою кислотою звичайно проводять в присутності піридину. Обидві зазначені вище реакції звичайно проводять у реакційно-інертному розчиннику, такому як хлорований вуглеводневий розчинник, переважно метиленхлорид, при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі.

Зазначена вище трансформація може бути також зроблена за допомогою інших методів азотування, відомих спеціалістам.

Відновлення нітрогрупи до аміногрупи може бути проведене як описано вище для одержання сполуки формули IX'.

Сполуку формули IX' потім вводять в реакцію з галоангідридом карбонової кислоти або ангідридом формули  $R^{10}COX$  або  $(R^{10}CO)_2O$ , де X є гало, і  $R^{10}$  є воднем або  $(C_1-C_6)$  алкілом, і піридином, TEA або іншою третинною аміно-оснвою для утворення сполуки формули X, що потім може бути перетворена в бажану сполуку, що має формулу XI, шляхом її взаємодії з реагентом Лавессона, який зображений нижче.



Реакцію з  $R^{10}COX$ , де X є гало, або  $(R^{10}CO)_2O$  звичайно проводять при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі. Реакцію з реагентом Лавессона звичайно проводять у реакційно-інертному розчиннику, такому як бензол або толуол, переважно толуол, при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння реакційної суміші із зворотним холодильником, переважно при температурі кипіння із зворотним холодильником.

Замикання бензотіазольного кільця і зняття захисту з азоту для утворення бажаної сполуки формули ІF може бути виконане шляхом взаємодії сполуки формули XI із ферицианідом калію і гідроокисом натрію в суміші води і метанола ( $NaOH/H_2O/CH_3OH$ ) при температурі від приблизно 50°C до приблизно 70°C, переважно при приблизно 60°C протягом приблизно 1,5 годин.

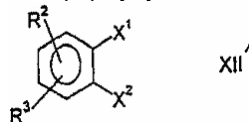
Схема 7 ілюструє спосіб одержання сполуки формули III, що використовується в якості вихідного матеріалу для процесу схеми І, або сполуки формули ІG, де  $R^2$  і  $R^3$  утворюють кільце (позначене на схемі "A"), як визначено вище у визначенні сполук формули І. Що стосується схеми 7, сполуки формули XII, де  $X^1$  і  $X^2$  вибирають незалежно з хлору, фтору, броду і йоду, але де щонайменше один із  $X^1$  і  $X^2$  є Br- або I-, вводять в реакцію з цикlopentадієном в присутності металевого магнію в ТГФ, діоксані або іншому ефірному розчиннику при температурі від приблизно 40°C до приблизно 100°C, переважно при приблизно температурі кипіння з зворотним холодильником, для утворення сполуки формули XIII. Реакція отриманої сполуки формули XIII із N-метилморфолін-N-оксидом (NMO) і чотирьохокисом осмію в ацетоні при приблизно кімнатній температурі дає відповідну сполуку формули XIIIА.

Сполуку, що має формулу XIIIА, потім перетворюють у відповідну сполуку формули XIV за допомогою такої процедури. Спочатку сполуку формули XIIIА вводять у реакцію з періодатом натрію в суміші хлорованого вуглеводню, переважно дихлоретану (DCE), і води, або з тетраацетатом свинцю хлорованому вуглеводневому розчиннику при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури, для утворення діальдегідного або глікального похідного. Продукт цієї реакції потім вводять у реакцію з

бензиламіном і триацетоксиборогідридом натрію в хлорованому вуглеводневому розчиннику при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі, для утворення бажаної сполуки формули XIV. Видалення бензильної групи з сполуки формули XIV дає сполуку формули III (де кільце A відсутнє) або IG (де кільце A є присутнім). Це може бути виконане з застосуванням методів, добре відомих спеціалістам, наприклад, необов'язково шляхом реакції вільної основи з одним еквівалентом кислоти, наприклад, соляної кислоти (для утворення відповідної кислотної адитивної солі), із наступною реакцією з воднем і гідроокисом паладію в метанолі при приблизно кімнатній температурі.

На стадії відновлювального амінування, описаній вище, і протягом усього цього документа в якості альтернативних бензиламіну можуть бути також використані такі аміни, як амоній, гідроксиламін, алкокси аміни, метиламін, аліламін, і заміщені бензиламіни (наприклад, дифенілметиламін і 2- і 4-алкокси-заміщені бензиламіни). Їх можна використовувати у виді вільних основ або їхніх солей, переважно їхніх оцтовокислих солей, і їх можна надалі видаляти способами, описаними для кожного з них T-W. Greene and G. M. Wuts, "Protective groups, in Organic Synthesis" 1991, John Wiley & Sons, New York, NY.

Процедура схеми 7 може бути також застосована для одержання сполук формули I, де  $R^2$  і  $R^3$  не утворюють кільце і обидва не є воднем, заміною вихідного матеріалу формули XII придатною сполукою, що має формулу



Схеми 8, 9 і 10 ілюструють способи одержання сполук формули I, де  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  і  $R^3$  представляють множину різноманітних заступників як визначено вище, але не утворюють кільце.

Схема 8 ілюструє варіацію процесу, показаного на схемі 7, що може бути застосована для створення сполуки, ідентичної такій формули III, за винятком того, що бензотріліль замінено фторогрупою або алкоксигрупою ( $R^{18}$  на схемі 8). Ця сполука зображена на схемі 8 у виді хімічної структури 1H. Що стосується схеми 8, де, наприклад,  $R^{18}$  є F, 1,3-дифторобензол вводять у реакцію із сильною основою, такою як діалкілумін лужного металу або алкіл (або арил) лужного металу, в ефірному розчиннику, такому як етиловий ефір або ТГФ, при температурі нижче -50°C із наступним гасінням йодом або N-йодосукцинімідом для утворення 1,3-дифторо-2-йодобензолу. Сполуку 1,3-дифторо-2-йодобензол (структурна формула XVI на схемі 8) потім перетворюють у сполуку формули 1H за допомогою серії реакцій (поданих на схемі 8 у виді  $XVI \rightarrow XVII \rightarrow XVIII \rightarrow XIX \rightarrow 1H$ ), що аналогічна серії реакцій, описаній вище й ілюстрованій на схемі 7 для перетворення сполук формули XIII у такі формули IG або III. Перетворення сполуки формули XVI у сполуку формули XVII також може бути проведене за допомогою опрацювання суміші сполуки формули XVI і циклопентадієна реагентом алкіллітію, переважно н-бутиллітієм в інертному вуглеводневому розчиннику, такому як летролейний ефір або метилциклогексан, при температурі від приблизно -20°C до, приблизно, кімнатної, температури, переважно при приблизно, 0°C.

Сполука формули 1H може бути потім перетворена у відповідне похідне з захищеним азотом формули XX із застосуванням способів, описаних вище для синтезу сполуки формули IV на схемі 1. Азотування сполуки формули XX із застосуванням способу, описаного вище для одержання сполуки формули IX на схемі 6, дає сполуку формули XXI, де бензотріліль замінено як фтором, так і нітрогрупою або алкоксигрупою і нітрогрупою. Сполука формули XXI може бути використана для створення різноманітних сполук формули I, де один із  $R^2$  і  $R^3$  є фтором, за допомогою способів, добре відомих спеціалістам, наприклад, шляхом перетворення спочатку нітрогрупи в аміногрупу, перетворення аміногрупи в множину інших заступників, як проілюстровано на схемі 10, і потім видалення захисної групи азоту.

Сполука формули XXI діє як регіоізомерний функціональний еквівалент сполук, що мають формули IIA, VIA і XXII, у тому відношенні, що атом фтору формули XXI взаємодіє подібним чином з нітро і Y групами формул HA, VIA і XXII, і тим самим може бути підданий тій самій серії реакцій, що й описана вище для трьох останніх сполук, забезпечуючи альтернативні способи одержання продуктів таких реакцій. Подібним чином алкоксигрупа формули XXI ( $R^{18}$  алкокси) може бути перетворена в гідроксильну групу перед або після введення нітрогрупи і потім перетворена в ізомерні продукти, як описано вище. Також трифторометансульфонатна сіль такого гідроксипохідного може діяти як Y-група, як описано вище.

Одержання сполук формули I, де  $R^2 = O(C_1-C_6)$  алкіл,  $(C_1-C_6)$  алкіл або арил, де арил являє собою те ж саме, що і визначено вище у визначенні формули I, і  $R^3$  є H або одним з інших заступників, визначених вище у визначенні формули I, може бути проведене як описано вище і проілюстровано на схемі 8, шляхом заміни одного з атомів фтору сполуки формули XV -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкілом або арилом, відповідно.

Схема 9 ілюструє способи одержання сполук формули I, де: (a)  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є  $R^7R^8NO_2S^-$ ; (b)  $R^1$  і  $R^2$  обидва є хлором; і (c)  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є  $R^{13}C(=O)-$ . Ці сполуки позначені на схемі 9, відповідно як сполуки формул IG, IK і IL.

Що стосується схеми 9, сполуки формули IG можуть бути отримані за допомогою взаємодії сполуки формули IV із двома або більш еквівалентами галосульфокислоти, переважно хлоросульфокислоти, при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури. Реакція утвореного в такий спосіб хлоросульфокислотного похідного з аміном, що має формулу  $R^7R^8NH$ , де  $R^7$  і  $R^8$  визначені вище, із наступним видаленням захисної групи азоту дає бажану сполуку, що має формулу IG.

Сполуки формули IK можуть бути отримані за допомогою реакції сполуки формули IV із трихлористим йодом у хлорованому вуглеводневому розчиннику з наступним видаленням захисної групи азоту. Реакцію з трихлористим йодом звичайно проводять при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури і переважно проводять при приблизно кімнатній температурі. Подібним чином аналогічні моно- або дибромовані або моно- або диіодовані сполуки можуть бути отримані за допомогою реакції сполуки IV із N-йодосукцинімідом або N-бромосукцинімідом у трифторометансульфокислотному розчиннику з наступним видаленням захисної групи азоту, як описано вище.

Реакція сполуки IV із галоїдангідридом формули  $R^{13}COCl$  або ангідридом кислоти формули  $(R^{13}CO)_2O$  з або без реакційно-інертного розчинника, такого, як хлорований вуглеводневий розчинник переважно метиленхлорид, в присутності кислоти Л'юїса, такої як хлористий алюміній, при температурі від приблизно  $0^{\circ}C$  до приблизно  $100^{\circ}C$  із наступним видаленням захисту азоту дає сполуку формули II. Реакцію з галоїдангідридом або ангідридом можна проводити, застосовуючи інші відомі кислоти Л'юїса або інші способи ацилювання Фриделя-Крафта, що відомі науці.

Описані тут реакції, в яких  $NO_2$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-COR^{13}$ , I, Br або Cl вводять у сполуки формули IV, як позначено на схемі 9 і описано вище, можуть бути проведені з будь-якою аналогічною сполукою, де  $R^2$  є воднем,  $(C_1-C_6)$  алкілом, гало,  $(C_1-C_6)$  алкокси або  $NHCONR^7R^8$ , з утворенням сполук формули I, де  $R^2$  і  $R^3$  визначені як у визначенні сполук формули I вище.

Сполуки, що ідентичні таким формули II, але який зберігають захисну групу азоту, можуть бути перетворені у відповідні O-ацил-заміщені сполуки, тобто такі, в яких  $-C(-O)R^{13}$  група формули II заміщена  $-O-C(=O)R^{13}$  групою, із застосуванням процесів Бейєра-Віллігера, добре відомих спеціалістам. Отримані сполуки можуть бути частково гідролізовані, як описано в прикладі 35, для одержання відповідних гідрокси-заміщених сполук і потім алкіловані для утворення відповідних алкокси-заміщених сполук. Також, як описано в прикладі 36, такі O-ацил-заміщені сполуки можуть бути використані для одержання різноманітним чином заміщених бензізоксазолів.

Схема 10 ілюструє способи створення сполук формули I, де (a)  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є хлором; (b)  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є ціано; (c)  $R^1$  є воднем, а R є аміно; і (d) R є воднем, а  $R^2$  є  $R^{13}C(=O)N(H)-$ . Ці сполуки позначені на схемі 10, відповідно як сполуки формул IM, IN, IP і IQ.

Сполуки формули IM можуть бути отримані з сполук формули IX' за допомогою утворення солі діазонія з, наприклад, нітритом лужного металу і сильною неорганічною кислотою (наприклад, соляною кислотою, сірчаною кислотою, бромистоводневою кислотою) у воді з наступною реакцією із сіллю галоїда міді, такої як хлориста мідь (I). Видалення захисту азоту за допомогою описаних вище способів дає бажану сполуку формули IM. Також можуть бути застосовані альтернативні способи одержання солей діазонія, як відомо і практикується спеціалістами. Зазначену вище реакцію звичайно проводять у діапазоні температур від приблизно  $0^{\circ}C$  до приблизно  $60^{\circ}C$ , переважно при приблизно  $60^{\circ}C$  протягом приблизно від 15 хвилин до однієї години.

Реакція солі діазонія, отриманої як описано вище, із йодистим калієм у водяному середовищі дає аналогічне йодидне похідне. Цю реакцію звичайно проводять при температурі від приблизно  $0^{\circ}C$  до приблизно кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі. Отриману сполуку або її аналогічна N-трет-бутилкарбонатна захищена форма може бути використана для одержання відповідного ціанопохідного за допомогою реакції з ціанідом міді (I) і ціанідом натрію в ДМФ, N,N-диметилпропілсечовині (DMPU) або ДМСО, переважно ДМФ, при температурі від приблизно  $50^{\circ}C$  до приблизно  $180^{\circ}C$ , переважно при приблизно  $150^{\circ}C$ . Зняття захисту азоту, як описано вище, дає бажану сполуку формули IM.

Описане вище йодидне похідне може бути також використане для одержання безлічі інших заступників, таких як арильні, ацетиленові і вінільні заступники, а також відповідних карбонільних ефірів і амідів, за допомогою каталізованих паладієм і нікелем процесів, відомих спеціалістам, таких як приєднання Хека, Сузуки і Стилля і карбонілювань Хека.

Видалення захисту азоту сполуки формули IX' дає сполуку формули IP.

Сполука формули IX' може бути введена в реакцію з ацильною групою, що має формулу  $R^{13}COCl$  або  $(R^{13}CO)_2O$ , із використанням способів, описаних вище, із наступним зняттям захисту азоту для одержання сполук формули IQ. Подібним чином, обробка захищеного аміна сполукою, що має формулу  $R^{13}SO_2X$ , де X є хлоро або бромом, із наступним зняттям захисту азоту дає відповідне сульфонамідне похідне.

У процедурах, описаних протягом усього цього документа, можуть бути альтернативно використані інші придатні захисні групи для аміну, що включають  $-COCF_3$ ,  $-COCCl_3$ ,  $-COOCH_2CCl_3$ ,  $-COO(C_1-C_6)алкіл$  і  $-COOCH_2C_6H_5$ . Ці групи стабільні в описаних тут умовах і можуть бути видалені способами, описаними для кожної з них у Greene's "Protective groups in Organic Chemistry", цитованої вище.

У кожній із реакцій, що обговорювалися вище і ілюстрованих на схемах 1-10 вище, тиск не є вирішальним, якщо це спеціально не відзначено. Звичайно прийнятний тиск від приблизно 0,5 атмосфер до приблизно 5 атмосфер, причому навколишній тиск, тобто приблизно 1 атмосфера є кращим з точки зору зручності.

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі (тут і далі "активні сполуки") можуть вводитися пероральним, кризьшкірним (наприклад, за допомогою застосування пластиру), інтраназальним, під'язичним, ректальним, парентеральним або місцевим засобами. Кризьшкірне і пероральне введення переважні. Найбільш бажано, щоб ці сполуки вводили в дозах у діапазоні від приблизно 0,25мг до приблизно 1500мг на день, переважно від приблизно 0,25 до приблизно 300мг на день, у вигляді єдиної або дробної дози, хоча необхідні варіації в залежності від ваги і стану суб'єкта, що піддається лікуванню й обраному конкретному шляху введення. Проте найбільш бажано застосовувати рівень дози, що лежить у діапазоні від приблизно 0,01мг до приблизно 10мг на кг ваги тіла на день. Проте, можуть мати місце варіації в залежності від ваги і стану суб'єктів, що піддаються лікуванню, і їхніх індивідуальних відповідей на зазначені ліки, а також від типу обраного фармацевтичного складу і періоду часу й інтервалу, протягом якого проводять таке введення. У деяких випадках можуть бути більш кращими рівні доз нижче згаданого вище діапазону, у той час як в інших випадках можуть бути застосовані ще більші дози без надання шкідливих побічних ефектів, за умови, що такі великі дози спочатку поділяють на декілька малих доз для введення протягом дня.

Активні сполуки можна вводити самі по собі або в сполученні з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами за допомогою будь-якого з раніше зазначених декількох шляхів. Більш конкретно, активні сполуки можна вводити в різноманітних формах дозування, що широко варіюються, наприклад, їх можна об'єднувати з різноманітними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, кризьшкірних пластирів, коржів, пастилок, твердих свічок, порошків, спреїв, кремів, цілющих мазей, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водяних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів тощо. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водяні середовища і

різноманітні нетоксичні, органічні розчинники. Крім того, пероральні фармацевтичні композиції можуть бути подібним чином підсолоджені і/або ароматизовані. В цілому активні сполуки в таких формах доз присутні в концентраціях у діапазоні від приблизно 5,0% до приблизно 70% за вагою.

Для перорального введення можуть бути застосовані таблетки, що містять різноманітні наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, вторинний кислий фосфорнокислий кальцій і гліцин, разом із різноманітними розпушувачами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки), альгіновою кислотою і визначеними комплексними силікатами, разом із зв'язуючими агентами, що гранулюють, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і камедь. Додатково для цілей таблетування можуть бути використані агенти, що змащують, такі як стеарат магнію; лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції подібного типу можуть бути також застосовані в якості наповнювачів у желатинових капсулах; переважні матеріали в цьому зв'язку також включають лактозу або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли для перорального введення бажані водяні суспензії і/або еліксири, активний інгредієнт можна сполучати з різноманітними підсолоджувачами або віддушками, матеріалом, що надає колір, і, якщо це бажано, емульгаторами і/або агентами, що суспендують, разом із такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їхніми різноманітними сполученнями.

Для парентерального введення може бути застосований розчин активної сполуки або в кунжутному, або в арахісовому маслі, або у водяному пропіленгліколі. Водяні розчини повинні бути при необхідності належним чином забуферені (переважно, щоб рН був вище 8), і рідкий розріджувач спочатку повинний бути зроблений ізотонічним. Ці водяні розчини придатні для цілей внутрішньовенного введення. Масляні розчини придатні для цілей внутрішньосуглобного, внутрим'язового і підшкірного введення. Одержання всіх цих розчинів у стерильних умовах легко проводиться за допомогою стандартних фармацевтичних методів, добре відомих спеціалістам.

Можливо також місцеве введення активних сполук і це може бути досягнуте за допомогою кремів, пластиру, желе, гелів, паст, мазей тощо у відповідності до стандартної фармацевтичної практики.

#### Біологічне тестування

Ефективність активних сполук у придушенні зв'язування нікотину зі специфічними рецепторними сайтами визначають за допомогою такої процедури, що являє собою модифікацію способів Lippiello, P. M. and Fernandes, K. G. (у Binding of L-[<sup>3</sup>H] Nicotine to A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) і Anderson, D. J. and Americ, S. P. (у Nicotinic Receptor Binding of <sup>3</sup>H-Cytisine, <sup>3</sup>H-Nicotine and <sup>3</sup>H-Methylcarbamylocholine in Rat Brain, European J. Pharm., 253,261-67 (1994)).

#### Процедура

Самців Sprague-Dawley пацюків від Charles River містили в групах у підвісних дровових клітках із неіржавіючої сталі з 12-ти-годинним циклом чергування темноти і світла (світловий період із 7 ранку до 7 вечора). Вони одержували стандартний корм Purina Rat Chow і воду ad libitum.

Пацюків забивали декапітацією. Мозок видаляли негайно після декапітації. Мембрани одержували з тканини мозку у згідно з способами Lippiello and Fernandez (Molec Pharmacol, 29, 448-454, (1986)) із деякими модифікаціями. Видаляли весь мозок, промивали в охолоджену на льоду буфері і гомогенізували при 0°C у 10 обсягах буфера (вага/об) застосовуючи Brinkmann Polytron™, 6 заходів по 30 секунд. Буфер складався з 50мМ трис-НС із рН 7,5 при кімнатній температурі. Гомогенат осаджували центрифугуванням (10хв; 50000 x g; від 0 до 4°C). Супернатант зливали і мембрани обережно ресуспендували політроном і знову центрифугували (10хв; 50000 x g; від 0 до 4°C). Після другого центрифугування мембрани ресуспендували в буфері для визначення в концентрації 1,0г/100мл. Стандартний буфер для визначення мав склад: 50мМ трис-НСІ, 120мМ NaCl, 5мМ KCl, 2мМ MgCl<sub>2</sub>, 2мМ CaCl<sub>2</sub>, і рН 7,4 при кімнатній температурі.

Звичайні тести виконували в пробірках для тестування з боросилікатного скла. Суміш для тестування звичайно складалася з 0,9мг білку мембран у 1,0мл кінцевого інкубаційного обсягу. Готували три серії пробірок, де пробірки кожної серії містили 50мкл розчинника, порожню пробу або розчин сполуки, яка тестується, відповідно. До кожної пробірки добавляли 200мкл [<sup>3</sup>H]-нікотину в буфері для тестування, потім 750мкл суспензії мембран. Кінцева концентрація нікотину в кожній пробірці складала 0,9нМ. Кінцева концентрація цитизину в порожній пробі складала 1мкМ. Розчинник складався з деіонізованої води, що містить 30 мкл 1Н оцтової кислоти на 50мл води. Сполуки, що тестували і цитизин розчиняли в розчиннику. Тестування починали за допомогою перемішування після додавання в пробірку суспензії мембран. Зразки інкубували при від 0 до 4°C у крижаній бані, що перемішується. Інкубації закінчували шляхом швидкої фільтрації через фільтри зі скловолокна Whatman GF/B™ під вакуумом із застосуванням багатокоміркового колектора тканини Brandel™. Після початкової фільтрації суміші, що тестується, фільтри відмивали два рази охолодженням на льоду буфером для тестування (5хв. щоразу). Потім фільтри поміщали в судини для рахунку й енергійно змішували з 20мл Ready™ (Beckman) перед підрахунком радіоактивності. Радіоактивність зразків підраховували в рідинному сцинтиляційному лічильнику LKB Wallach Rackbeta™ з ефективністю 40-50%. Всі визначення проводили в трьох паралельних пробах.

#### Розрахунки

Специфічне зв'язування (С) з мембранами являє собою різницю між загальним зв'язуванням у зразках, що містять тільки розчинник і мембрани (А) і не специфічним зв'язуванням у зразках, що містять мембрани і цитизин (В), тобто

Специфічне зв'язування = (С) = (А) - (В).

Специфічне зв'язування в присутності сполуки, що тестується (Е) являє собою різницю між загальним зв'язуванням в присутності сполуки, що тестується (D) і неспецифічним зв'язуванням (В), тобто (Е) = (D) - (В).

% інгібування = (1-((Е)/(С))) раз на 100.

Сполуки винаходу, що протестовані в зазначеному вище тесті, виявляють розміри IC<sub>50</sub> менше 10мкМ.

Наступні експериментальні приклади ілюструють, але не обмежують об'єм даного винаходу.

Приклад 1



10-Аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн

А) 1,4-Дигідро-1,4-метано-нафталін

(Заснований цілком або частково на а) Wittig, G.; Knauss, E. Chem. Ber. 1958, 91, 895. b) Muir, D.J.; Stothers, J. B. Can. J. Chem. 1993, 71, 1290.)

Стружку магнію (36,5г, 1,5М) перемішували в безводному ТГФ (250мл) у сухій 2х-літровій 3х-горлій круглодонній колбі, обладнаною додатковою невірноваженою лійкою, з адаптером для потоку азоту (N<sub>2</sub>), механічною мішалкою й ефективним конденсатором, обладнаним адаптером для потоку азоту (N<sub>2</sub>). Колбу перемішували і нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником за допомогою нагрівального кожуха, що видаляється. Додавали 2-фторбромбензол (2г), потім 1мл 3н бромистого етилмагнію (EtMgBr у ТГФ). Додаткову лійку навантажували сумішшю циклопентадієна (94,4г, 1,43М, отриманого способом, описаним в: Org. Syn. Col. Vol. V, 414-418) і бромфторобензола (250г, 1,43М), яку підтримували при 0°C в окремій судині за допомогою крижаної бані, і переносили в додаткову лійку через канюлю. Для підтримки ініціації вводили маленькі порції (~1мл) старанно перемішаної суміші (~4х). Через ~15хв. ініціювали реакцію (екзотермічно і паровою конденсацією), нагрівальний кожух видаляли, і вміст додаткової лійки добавляли по краплях із такою швидкістю, щоб підтримати кипіння з зворотним холодильником (1,5год). Наново надівали нагрівальний кожух і температуру кипіння з зворотним холодильником підтримували протягом 1,5 годин. (ТСХ 100% гексани, відн. подв. 0,67).

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили Н<sub>2</sub>О (500мл) і обережно 1н НСІ (200мл, продукує виділення Н<sub>2</sub> із невикористаного Mg). До цих ~50мл добавляли концентровану НСІ для розчинення твердих сполук. Загальний час додавання/гасіння ~1год. Добавляли насичений водяний розчин хлористого натрію (NaCl) (300мл) і продукт екстрагували гексанами доти, поки переставав видалятися активний продукт перманганата калію (KMnO<sub>4</sub>). (4х ~250мл).

Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (250мл), бікарбонатом натрію, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до масла (~200г). Продукт переганяли при 78-83°C @15мм (131г, 64%). (Альтернативний спосіб описаний на стор.419 Fieser and Fieser, Vol.1, Reagents for Organic Synthesis, Wiley, NY., NY.; 1967).

В) 1,2,3,4-Тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол

(За винятком робочого методу і кількості застосовуваного OsO<sub>4</sub> заснований на VahRheenen, V.; Cha, D.Y.; Hartley, W.M. Org. Syn. 1988, 6, 342.)

У 2х-літрову 3х-горлу круглодонну колбу, обладнану адаптером для потоку N<sub>2</sub> і механічною мішалкою, вмішували 1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін (79,5г, 560ммоль), перемішували в ацетоні (800мл) і Н<sub>2</sub>О (100мл) і N-оксиді N-метилморфоліну (67,5г, 576ммоль). Туди добавляли чотириокис осмію (OsO<sub>4</sub>) (15мл 15моль% розчин у t-BuOH, 1,48ммоль, 0,26моль%) і суміш старанно перемішували. Через 60 годин реакційну суміш фільтрували і білий продукт промивали в ацетоні і сушили на повітрі (60,9г). Матковий розчин концентрували до твердого масла: забезпечували розтирання в ацетоні, фільтрацію і промивання в ацетоні (27,4г, сумарно 88,3г, 89%). (ТСХ 50% EtOAc, гексани, відн. подв. ~0,5). Т. пл. 176-177,5°C.

С) 10-Бензил-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (Заснований на Abdel-Magid, A.F.; Carson, K.G.; Harris, B.D.; Maryanoff, C.A.; Shah, R.D. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849; і Mazzocchi, P.H.; Stahly, B.C. J. Med. Chem. 1979, 22, 455.)

1,2,3,4-Тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол (40г, 227,3ммоль) перемішували в Н<sub>2</sub>О (1050мл) і 1,2-дихлоретані (DCE) (420мл) у 2х-літровій круглодонній колбі під азотом у бані з холодною водою (~10°C). Туди добавляли періодат натрію (NaIO<sub>4</sub>) (51г, 239ммоль) і солянокислий триетилбензиламоній (Et<sub>3</sub>NHCl) (50мг). Отриману суміш перемішували протягом 1 години (легка початкова екзотермічна реакція), потім шари розділяли і водяний шар екстрагували DCE (200мл). Органічний шар промивали Н<sub>2</sub>О (4х200мл або до припинення реакції йодиду з крохмалем у промивній воді, потім сушили за допомогою ватяної пробки. Туди добавляли бензиламін (25,5г, 238,6ммоль) і суміш перемішували протягом 2хв, потім негайно переносили в триацетоксиборгидрид натрію NaHB (OAc)<sub>3</sub>/DCE (дивися нижче) протягом 10хв.

В окремій круглодонній колбі під азотом перемішували за допомогою магнітної мішалки при 0°C (крижана баня) NaHB(OAc)<sub>3</sub> (154г, 0,727ммоль) у DCE (800мл). Туди добавляли отриману вище суміш протягом 10 хвилин не припиняючи після змішування діальдегіду й аміну. Отриманій жовтогарячій суміші давали нагрітись до кімнатної температури і її перемішували протягом 30-60хв.

Реакцію гасили додаванням розчину насиченого карбонату натрію (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (300мл), у перший момент обережним, і суміш перемішували протягом 1 години (рН 9). Шари розділяли і водяний шар екстрагували СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2х300мл). Органічний шар промивали насиченим водяним розчином NaCl (200мл), сушили за допомогою ватяної пробки, потім упаривали до червоного масла. Його розчиняли в мінімумі Et і фільтрували через піддожку з двоокису кремнію (3х4дюймів (1дюйм=25,4х10<sup>-3</sup>м) елюючи 15% етилацетатом (EtOAc), гексанами + від 1% до 37% розчином водяного гідроокису амонію (NH<sub>4</sub>OH) для видалення основного червоного кольору. Концентрування дає ясно-жовте масло (48,5г, 194,8ммоль, 85,7%). (ТСХ 10% EtOAc, гексани, відн. подв. 0,75).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (м, 7H), 6,89 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,80 (д, J=9,5Гц, 2H), 2,42 (д, J=9,5Гц, 2H), 2,27 (м, 1H), 1,67 (д, J=10,0Гц, 1H). APCI MS m/e 250,3 [(M+1)<sup>+</sup>]

10-Аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2 (7),3,5-трієн (Альтернативний синтез дивися Mazzocchi, P. H.; Stahly, B. C. J. Med. Chem. 1979, 22, 455.)

10-Бензил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2 (7),3,5-трієн

(70,65г, 284ммоль) перемішували в EtOAc (250мл) і обробляли 3N HCl EtOAc (1,03еквів.), повільно при охолодженні (крижана баня). Отриманий осадок фільтрували і промивали EtOAc. Тверді залишки розчиняли в MeOH (250мл) у судині Парра. Туди добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (7 р 20% вага/конц) і суміш струшували при 50-40psi (фунтів на кв. дюйм, 1psi=6,89х10<sup>3</sup>н/м<sup>2</sup>) Н<sub>2</sub>, протягом 24 годин або до виконання ТСХ. Реакційну суміш фільтрували через целітну піддожку і "концентрували до маслянистої твердої речовини. Створювали її азеотропну суміш із метанолом (MeOH) (3х), потім розтирали з ацетоном, обробляли етиловим ефіром (Et<sub>2</sub>O) для преципітації продукту і фільтрували. Концентрування маткових рідин і друга обробка дала білувату тверду речовину (48,95г, 251ммоль, 88%). (ТСХ 10%

MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,2). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,68 (д, J=12,5Гц, 2H), 2,41 (м, 1H), 1,95 (д, J=11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 160,2[(M+I)<sup>+</sup>].

#### Приклад 2

4-Фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна гідрохлорид

А) 6-Фтор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін

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

Стружку магнію (0,66г, 27,2ммоль) перемішували в безводному ТГФ (10мл) у висушеній під полум'ям 3х-горлій круглодонній колбі, обладнаній додатковою невірноважувальною лієюю, з адаптером для потоку N<sub>2</sub>, магнітною мішалкою й ефективним конденсатором, обладнаним адаптером для потоку N<sub>2</sub>. Колбу перемішували і нагрівали до температури кипіння зворотним холодильником за допомогою нагрівального кожуха, що видаляється. Додавали 2,5-дифторобромбензол (0,1г), потім 3н EtMgBr у ТГФ (0,1мл). Додаткову лієюю навантажували старанно перемішаною сумішшю циклопентадієна (1,71г, 25,9ммоль) і 2,5-дифторбромбензола (5,0г, 25,9ммоль). Для сприяння ініціації вводили маленькі порції (~0,2мл) старанно перемішаної суміші (~4х). Через ~15хв. ініціювали реакцію (екзотермічно і паровою конденсацією) і нагрівання підтримували в необхідній мірі протягом додавання вмісту додаткової лієюю. Реакцію потім підтримували при кипінні зворотним холодильником протягом 1 години.

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили H<sub>2</sub>O (20мл) і потім водяним розчином 1н HCl (20мл) для розчинення твердих сполук. Додавали насичений водяний розчин NaCl (30мл) і продукт екстрагували гексанами (4х25мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> (25мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували через підложку з двоокису кремнію, промиваючи гексанами, і концентрували до масла. Хроматографія на силікагелі з елюцією гексанами дала масло (780мг, 19%). (ТСХ гексани, відн. подв. 0,38). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,80 (уш. с, 1H), 6,78 (уш. с, 1H), 6,59 (м, 1H), 3,87 (уш. с, 2H), 2,32 (д, J=7,0Гц, 1H), 2,25 (д, J=7,0Гц, 1H).

В) 6-Фтор-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол

6-Фтор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін (680мг, 4,22ммоль) і N-оксид N-метилморфоліну (599мг, 4,43ммоль) перемішували в ацетоні (50мл) і H<sub>2</sub>O (5мл). Туди додавали розчин OsO<sub>4</sub> (0,2мл 2,5вага% розчин у t-BuOH, 0,02ммоль). Флоризил фільтрували і фільтрат концентрували для одержання кристалічного продукту, що розтирали в ацетоні і фільтрували (524мг, 64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (дд, J=8,0, 5,0Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,0, 2,3Гц, 1H), 6,75 (ддд, J=8,0, 8,0, 2,3Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,18 (д, J=1,5Гц, 2H), 2,22 (д, J=10,0Гц, 1H), 1,92 (дд, J=10,0, 1,5Гц, 1H). GCMS m/e 194 (M<sup>+</sup>).

С) 10-Бензил-4-фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн

6-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол (524мг, 2,68ммоль) і Et<sub>3</sub>NBnCl (10мг) старанно перемішували в дихлоретані (15мл) і H<sub>2</sub>O (45мл) потім обробляли періодатом натрію (0,603мг, 2,82ммоль). Через 1,5год. шари розділяли і водяний шар екстрагували DCE (2х20мл). Об'єднаний органічний шар промивали H<sub>2</sub>O (4х20мл) до припинення реакції йодиду з крохмальним фільтром, потім промивали насиченим водяним розчином NaCl (20мл). Органічний шар сушили за допомогою ватяної пробки й обробляли бензиламіном (0,308мл, 2,82ммоль), і перемішували протягом 2хв., потім переносили в додаткову лієюю. Цей розчин додавали протягом ~10 хвилин до обережно перемішуваної охолодженої суміші NaHB(OAc)<sub>3</sub> (1,82г, 8,58ммоль) в DCE (50мл). Після закінчення додавання суміш перемішували без охолодження протягом 2 годин. Суміш гасили насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100мл), і перемішували протягом 1 години, потім шари розділяли і водяний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х30мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином NaCl (50мл), сушили за допомогою ватяної пробки і концентрували. Хроматографія на силікагелі дала масло (520мг, 80%). (ТСХ 2% ацетон/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, відн. подв. 0,40).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,06 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 1,69 (д, J=10,5Гц, 1H).

Д) 4-Фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна гідро хлорид

10-Бензил-4-фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (390мг, 1,461ммоль), мурашиноокислий амоній (3,04г, 48,2ммоль) і 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30мг) об'єднували в MeOH (50мл) і давали кипіти зворотним холодильником під N<sub>2</sub> протягом 1,5 годин. Додавали мурашиноокислий амоній (1,0г) і кипіння зворотним холодильником продовжували протягом 0,5год. Реакційну суміш фільтрували через целітну підложку, яку промивали MeOH. Фільтрат концентрували. Залишки обробляли насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30мл), і продукт екстрагували метилехлоридом (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (3х25мл). Органічний шар промивали насиченим водяним розчином NaCl (50мл), сушили за допомогою ватяної пробки і концентрували. Залишок обробляли 2н HCl MeOH, (5мл) і концентрували, потім переносили в мінімальній кількості MeOH і насичували Et<sub>2</sub>O. Після перемішування протягом 18 годин білі кристали збирали фільтрацією (86мг, 28%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,27). (дані для вільної основи)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06 (м, 1H), 6,83 (м, 2H), 2,89 (м, 4H), 2,61 (дд, J=12,0Гц, 2H), 2,37 (м, 1H), 1,87 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS-m/e 178,2 [(M+I)<sup>+</sup>] (сіль HCl) Т.пл. 260-262°C.

#### Приклад 3

4-Метил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна гідрохлорид

Сполуку, поіменовану в заголовку, одержували за допомогою методів, описаних у прикладі 1 і 2, починаючи з 2-фтор-5-метил-бромбензола (дані для вільної основи)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,98 (д, J=7,5Гц, 1H), 2,98-2,90 (м, 4H), 2,63 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,87 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 174,2 [(M+I)<sup>+</sup>], (сіль HCl) Т.пл. 254-255°C. Анал. розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N.HCl. 1/3H<sub>2</sub>O: C, 53,44; H, 5,11; N, 5,19. Виявлено C, 53,73; H, 4,82; N, 5,15.

#### Приклад 4

4-Трифторметил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна гідрохлорид (Дивися Granewald, G. L.; Paradkar, V. M.; Pazhenchevsky, B.; Pleiss, M. A.; Sail, D. J.; Seibel, W. L.; Reitz, T. J. J. Org. Chem. 1983, 48,

2321-2327. Grunewald, G. L.; Markovich, K. M.; Sail, D. J. J. Med. Chem. 1987, 30, 2191-2208.)

Сполуку, поійменовану в заголовку, одержували за допомогою методів, описаних у прикладі 1 і 2, починаючи з 2-фтор-5-трифтор-метилбромбензола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CD<sub>3</sub>) δ 7,71 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,46 (м, 4H), 3,21 (д, J=12,5Гц, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,16 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 228,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. (сіль HCl) т.пл. 244-246°C. Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N.HCl.1/3H<sub>2</sub>O: C, 53,44; H, 5,11; N, 5,19. Виявлено C, 53,77; H, 4,82; N, 5,18.

#### Приклад 5

3-Трифторметил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна гідрохлорид (Grunewald, G. L.; Markovich, K. M.; Sail, D. J. J. Med. Chem. 1987, 30, 2191-2208.)

Сполуку, поійменовану в заголовку, одержували за допомогою методів, описаних у прикладі 1 і 2, починаючи з 2-фтор-6-трифтор-метилбромбензола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CD<sub>3</sub>) δ 7,65 (с, 2H), 7,52 (м, 1H), 3,65 (уш. с, 1H), 3,49-3,43 (м, 3H), 3,20 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,18 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 228,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. (сіль HCl) т.пл. 275-277 °C.

#### Приклад 6

3-Фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна гідрохлорид

А) 2,6-Дифторйодбензол (Roe, A. M.; Birton, R. A.; Willey, G. L.; Baines, M. W.; Rasmussen, A. C. J. Med. Chem. 1968, 11, 814-819. Tamborski, C.; Soloski, E. J. Org. Chem. 1966, 31, 746-749. Grunewald, G. L.; Arrington, H. S.; Bartlett, W. J.; Reitz, T. J.; Sail, D. J. J. Med. Chem. 1986, 29, 1972-1982.) 1,3-Дифторбензол (57,05г, 0,5М) у ТГФ (75мл) добавляли до перемішаного при -78°C розчину n-бутиллітію (n-BuLi) (200мл, 2,5М/гексани, 0,5М) і ТГФ (500мл) під N<sub>2</sub>. За допомогою контролювання швидкості додавання внутрішню температуру підтримували нижче -70°C. Сумарний час додавання складав ~1,2 години. Отриманий шлам перемішували додатково 1,2 години, потім дисперсну суміш обробляли розчином йоду (126,9г, 0,5М) у ТГФ (300мл) при швидкості, яка підтримувала внутрішню температуру нижче -70°C. Після завершення додавання суміші давали нагрітися до кімнатної температури, обробляли H<sub>2</sub>O (100мл) і 10% водяним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100мл) і перемішували. Шари розділяли і водяний шар екстрагували гексанами (2x250мл). Об'єднаний органічний шар відмивали 10% водяним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100мл), H<sub>2</sub>O (100мл), насиченим водяним розчином NaCl (100мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували для одержання жовтого масла (106,5г). Перегонка при ~1-5мм і при -80°C дала ясно-жовте масло (89,5г, 75%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (м, 1H), 6,87 (м, 2H). GCMS m/e 240 (M<sup>+</sup>).

В) 5-Фтор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін

Розчин 2,6-дифторйодбензола (5,0г, 20,8ммоль) і циклопентандієна (2,07г, 31,3ммоль) перемішували при 0°C у перт. ефірі (70мл, 40-60°C) під N<sub>2</sub> і обробляли додаючи по краплях n-BuLi (8,74мл, 2,5М у гексанах, 21,8ммоль) протягом 10хв. Реакційну суміш гасили через 15 хвилин шляхом додавання водяного розчину 1N HCl і продукт екстрагували гексанами (3x50мл). Об'єднаний органічний шар промивали H<sub>2</sub>O (50мл), насиченим водяним розчином NaCl (50мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упаривали. Хроматографія на силікагелі дала продукт у вигляді масла. (1,5г, 45%). (ТСХ гексани, відн. подв. 0,55).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08 (ддд, J=7,0, 1,0, 0,8Гц, 1H), 6,96 (ддд, J=8,5, 8,3, 7,0Гц, 1H), 6,86 (уш. с, 2H), 6,72 (ддд, J=8,5, 8,3, 0,8Гц, 1H), 4,25 (уш. с, 1H), 3,98 (уш. с, 1H), 2,36 (ддд, J=7,2, 1,7, 1,7Гц, 1H), 2,30 (ддд, J=7,2, 1,7, 1,5Гц, 1H). GCMS m/e 160 (M<sup>+</sup>).

С) 3-Фтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна гідрохлорид

Сполуку, названу в заголовку, одержували за допомогою методів, описаних у прикладі 2В, С, D, починаючи з 5-фтор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталіна.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (ддд, J=8,3, 7,3, 5,0Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,3Гц, 1H), 7,07 (т, J=8,3Гц, 1H), 3,62 (уш. с, 1H), 3,42-3,30 (м, 3H), 3,21 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,12 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 178,4 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 269-271°C.

#### Приклад 7

Гідрохлорид 4-Нітро-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

А) 1-(10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифторо-етанон

Хлористоводневу сіль 10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна (12,4г, 63,9ммоль) перемішували в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл). Цю суміш охолоджували (крижана баня) і обробляли піридином (12,65г, 160ммоль) із наступною обробкою трифтороцтовим ангідридом (TFAA) (16,8г, 11,3мл, 80ммоль) із додаткової лійки протягом 10хв. Після ~3 годин розчин вливали в 0,5N водяну HCl (200мл) і шари розділяли. Водяний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50мл) і об'єднаний органічний шар промивали 0,5N водяною HCl (50мл), H<sub>2</sub>O (2x50мл) і насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> (50мл). Цей розчин сушили за допомогою ватяної пробки, потім розводили ~3% EtOAc і фільтрували через 2x-дюймову (1дюйм=25,4x10<sup>-3</sup>м) підложку з двоокису кремнію, елюючи ~3% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Концентрування дало прозоре масло, що кристалізується дає білі голки (15,35г, 60,2ммоль, 94%). (ТСХ 30% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,53).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (м, 4H), 4,29 (уш. д, J=12,6Гц, 1H), 3,84 (уш. J=12,6Гц, 1H), 3,5' (дд, J=12,6, 1,5Гц, 1H), 3,21 (уш. с, 1H), 3,10 (уш. с, 1H), 3,10 (уш. д, J=12,6Гц, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,92 (д, J=10,8Гц, 1H). GCMS m/e 255 (M<sup>+</sup>). Т.пл. 67-68°C.

В) 1-(4-нітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифторо-етанон (На основі методу, описаного Coop, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. J. Org. Chem. 1973, 25, 4243.)

До розчину трифторметансульфокислоти (2,4мл, 13,7ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл), що перемішується при 0°C, повільно добавляли азотну кислоту (0,58мл, 27,4ммоль), що давало білий осадок. Через 10 хвилин отриману суміш охолоджували до -78°C і обробляли додаванням по краплях через додаткову лійку протягом 5хв. 1-(10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифторо-етанона (3,5г, 13,7ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і потім нагрівали до 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в старанно перемішуваний лід (100г). Шари розділяли, і водяний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30мл). Органічний шар об'єднували і промивали H<sub>2</sub>O (3x30мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> (20мл) і H<sub>2</sub>O (20мл), потім сушили за допомогою ватяної пробки і концентрували для одержання оранжевого масла, що тверділо при стоянні (4,2г). Хроматографія дала чистий продукт у виді кристалічної твердої речовини (3,2г, 78%). (ТСХ

30% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,23).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (уш. д, J=8,0Гц, 1H), 8,08 (уш. с, 1H), 7,37 (уш. д, J=8,0Гц, 1H), 4,38 (уш. д, J=12,6Гц, 1H), 3,94 (уш. д, J=12,6Гц, 1H), 3,59 (уш. д, J=12,6Гц, 1H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,18 (уш. д, J=12,6Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,07 (д, J=10,8Гц, 1H). GCMS m/e 300 (M<sup>+</sup>).

С) Гідрохлорид-4-Нітро-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

1-(4-Нітро-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (182мг, 0,61ммоль) перемішували з Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160мг, 1,21ммоль) у MeOH (3мл) і H<sub>2</sub>O (1мл) при 70°C протягом 18 годин. Суміш концентрували, добавляли воду, і продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар екстрагували 1н водяною HCl (3x20мл) і кислотний шар промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20мл). Водяний шар залужували до pH ~10 за допомогою Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (p-p) і продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30мл). Органічний шар сушили за допомогою ватяної пробки і концентрували до масла. Його розчиняли в MeOH і обробляли 1н HCl у MeOH, концентрували до твердої речовини, яку перекристалізовували з MeOH/Et<sub>2</sub>O для одержання продукту у виді білої твердої речовини (73мг, 50%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) відн. подв. 0,38).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (с, 1H), 8,18 (дд, J=8,0, 2,0Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,43 (уш. с, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,07 (дд, J=13,0, 13,0Гц, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,08 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 205,1 [(M+1)<sup>+</sup>] т.пл. 265-270°C.

Приклад 8

Гідрохлорид 4-аміно-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

4-Нітро-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (500мг, 2,08ммоль) перемішували в 1,4-діоксані (40мл) і обробляли насиченим водяним розчином (15мл). Туди добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,8г, 8,31ммоль). Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш обробляли H<sub>2</sub>O (50мл), екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x30мл), сушили за допомогою ватяної пробки і концентрували для одержання масла (500мг, 91%).

Отримане масло (500мг, 1,64ммоль) розчиняли в MeOH (30мл), обробляли 10% Pd/C (~50мг) і гідрогенізували під атмосферою H<sub>2</sub> (45psi) (фунтів на кв. дюйм, 1psi=6,89x10<sup>3</sup>н/м<sup>2</sup>) протягом 1 години. Суміш фільтрували через підложку целіту і концентрували до прозорого масла (397мг, 88%).

Це масло (50мг, 0,18ммоль) перемішували в 3н HCl у EtOAc (3мл) протягом 2 годин, потім концентрували до білої твердої речовини (25мг, 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38-7,10 (3H), 3,60 (уш. с, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,18 (м, 1H), 1,98 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 175,1 [(M+1)<sup>+</sup>] т.пл. 189-192°C.

Приклад 9

Гідрохлорид N<sup>1</sup>-[10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил]ацетаміду

А) 1-(4-Аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон

Гідрогенізація 1-(4-нітро-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанона (2,0г, 6,66ммоль) під атмосферою H<sub>2</sub> (40psi) (фунтів на кв. дюйм, 1psi=6,89x10<sup>3</sup>н/м<sup>2</sup>) і при 10% Pd/C (200мг) у MeOH протягом 1,5 годин, фільтрація через целіт і концентрування дають жовте масло (1,7г). (ТСХ 50% EtOAc, гексани, відн. подв. 0,27)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (м, 1H), 6,64 (уш. с, 1H), 6,57 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 3H), 2,35 (м, 1H), 1,90 (д, J=10,8Гц, 1H). GCMS m/e 270 (M<sup>+</sup>).

В) N-(10-Трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-ацетамід

1-(4-Аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (850мг, 3,14ммоль) перемішували в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) і обробляли триетиламіном (0,53мл, 3,76ммоль) і ацетилхлоридом (0,23мл, 3,2ммоль), потім перемішували протягом 18 годин. Стандартна обробка NaHCO<sub>3</sub> дала масло, яке хроматографували для одержання прозорого масла (850мг, 87%). (50% EtOAc, гексани, відн. подв. 0,28).

С) N<sup>1</sup>-[10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил]-ацетаміду гідрохлорид

N-[Трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил]ацетамід (100мг, 0,32ммоль) перемішували з Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70мг, 0,64ммоль) в MeOH (10мл) і H<sub>2</sub>O (2мл) при 70°C протягом 18 годин. Суміш концентрували, добавляли воду і продукт екстрагували EtOAc. Органічний шар екстрагували 1н водяною HCl (3x20мл) і кислотний шар промивали EtOAc (2x20мл). Водяний шар залужували до pH ~10 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (p-p) і продукт екстрагували EtOAc (3x20мл). Органічний шар сушили (сульфат натрію (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)) і концентрували до масла. Цей матеріал розчиняли в MeOH і обробляли 3н HCl у EtOAc (3мл), концентрували і перекристалізовували з MeOH/Et<sub>2</sub>O для одержання твердої речовини (40мг, 50%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,98 (с, 1H), 9,02 (уш. м, NH), 7,65 (с, 1H), 7,55 (уш. с, NH), 7,38 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,33 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,96 (д, J=10,5Гц, 1H). APCI MS m/e 217,2 [(M+1)<sup>+</sup>] т.пл. 225-230°C.

Приклад 10

Гідрохлорид 6-метил-5-тіа-7,13-діазатетрацикло[6.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєна

А) N-(10-Трифтортіоацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-тіоацетамід

N-(10-Трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-ацетамід (850мг, 2,72ммоль) і 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід (реагент Ловессона) (1,1г, 2,72ммоль) об'єднували в толуолі (10мл) і давали кипіти з зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Після охолодження реакційну суміш обробляли EtOAc/насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі для одержання продукту (410мг, 44%). (50% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,38).

В) Гідрохлорид 6-Метил-5-тіа-7,13-діазатетрацикло[6.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєна

Зазначене вище масло, 2,2,2-трифтор-N-(10-трифтортіоацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-тіоацетамід, (360мг, 1,05ммоль) розчиняли в MeOH (10мл) і 1Н NaOH (5мл) і добавляли до феріаніду калію (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>) (1,72г, 5,23ммоль) у H<sub>2</sub>O (10мл). Цю суміш нагрівали до 60°C протягом 1,5 годин, охолоджували, концентрували й обробляли EtOAc/H<sub>2</sub>O. Цей метериал перемішували в діоксані (20мл) і обробляли H<sub>2</sub>O (50мл) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до досягнення pH 10. Туди добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (436мг, 2,0ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували, обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Продукт хроматографували (двоокис кремнію 30% EtOAc/гексани, відн. подв.

0,41) для одержання масла (100мг).

Зазначений вище продукт обробляли 3н HCl/EtOAc (3мл) і нагрівали до кипіння з зворотним холодильником протягом ~15хв., потім концентрували до твердої речовини, яку азеотропіювали відгонкою із CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2х). Ці тверді речовини розчиняли в мінімальній кількості MeOH, потім насичували Et<sub>2</sub>O і перемішували. Отриманий білий кристалічний порошок збирали фільтрацією (40мг, 14%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,46 (с, NH), 7,65 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,65 (уш. м, NH), 3,36 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,06 (д, J=10,8Гц, 1H). APCI MS m/e 231,1 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 183-184°C.

#### Приклад 11

4,5-Динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн

А) 1-(4,5-Динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (Засновано на методі, описаному в Coop, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. J. Org. Chem. 1973, 25, 4243. У якості додаткового до цього приклада введення двох нітрогруп дивися: Tanida, H.; Ishitobi, H.; Irie, T.; Tsushima, T. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 4512).

До розчину трифторметансульфо кислоти (79,8мл, 902,1ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (550мл), що перемішується при 0°C, повільно добавляли азотну кислоту (19,1мл, 450,9ммоль), викликаючи утворення білого преципітату. Через 10 хвилин по краплях із додаткової лійки протягом 10 хвилин добавляли 1-(10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (50г, 196ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 годин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш вливали в старанно перемішувану суміш H<sub>2</sub>O (500мл) і льоду (400г). Шари розділяли і водяний шар знову екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х300мл). Органічний шар об'єднували і відмивали H<sub>2</sub>O (3х300мл). Об'єднані водяні шари знову екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2х100мл). Органічний шар об'єднували і насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> (200мл) і H<sub>2</sub>O (200мл) потім сушили за допомогою ватяної пробки і концентрували до твердих речовин. Розтирання з EtOAc/гексанами дало білі тверді речовини, що фільтрували і сушили (52г, 151ммоль, 77%). Маткову рідину хроматографували, що дало додаткові 4,0г із сумарних 56,0г (82,8%). (ТСХ 50% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,29)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 4,39 (уш. д, J=13,0Гц, 1H), 3,98 (уш. д, J=13,0Гц, 1H), 3,65 (д, J=13,0Гц, 1H), 3,49 (уш. с, 1H), 3,44 (уш. с, 1H), 3,24 (уш. д, J=12,6Гц, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,14 (д, J=11,5Гц, 1H). GCMS t/e 345 (M<sup>+</sup>).

В) 4, 5-Динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн

1-(4,5-Динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (3,7г, 10,7ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3г, 21,4ммоль) об'єднували в MeOH (50мл) і H<sub>2</sub>O (20мл) потім нагрівали до кипіння з зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували, обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х50мл), потім сушили за допомогою ватяної пробки. Після концентрування залишок хроматографували для одержання коричневих твердих сполук (1,9г, 71%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,36)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (с, 2N), 3,17 (уш. с, 2H), 3,11 (д, J=12,6Гц, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,07 (д, J=11,0Гц, 1H). GCMS t/e 249 (M<sup>+</sup>).

#### Приклад 12

Гідрохлорид 6-Метил-7-пропіл-5,7,13-тріазатетрацикло [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєна

А) Трет-бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти

4,5-Динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн, (1,9г, 7,6ммоль) перемішували в 1,4-діоксані (75мл) і обробляли насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10мл). Туди добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,31г, 15,2ммоль). Після перемішування протягом 6 годин реакційну суміш обробляли H<sub>2</sub>O (50мл) і екстрагували EtOAc (4х25мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували для одержання продукту (1,9г, 71%). (ТСХ 30% EtOAc/гексани (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,58).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (уш. с, 1H), 7,72 (уш. с, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,39 (уш. с, 1H), 3,27 (уш. с, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 2,02 (д, J=11,0Гц, 1H).

В) трет-Бутиловий ефір 4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (1,9г, 5,44ммоль) гідрогенізували у MeOH в атмосфері H<sub>2</sub> (40psi) (фунтів на кв. дюйм, 1psi=6,89х10<sup>3</sup>Н/м<sup>2</sup>) при 10% Pd/C (100мг) протягом 1,5 годин, потім фільтрували через целітну підложку і концентрували до білих твердих речовин (1,57г, 100%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,14).

С) Трет-Бутиловий ефір 6-метил-5,1,13-тріазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (Умови дивися; Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897.)

трет-Бутиловий ефір 4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (700мг, 2,42ммоль) розчиняли в EtOH (10мл) і оцтовій кислоті (1Н. ОАс) (1мл) і обробляли 1-етоксиетилмалононітрилом (329мг, 2,42ммоль).

Отриману суміш нагрівали до 60°C і перемішували 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували, обробляли H<sub>2</sub>O і насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували EtOAc (3х50мл), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Після фільтрації і концентрування залишок хроматографували для одержання коричневих твердих речовин (247мг, 36%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) відн. подв. 0,28).

Д) трет-Бутиловий ефір 6-метил-7-пропіл-5,7,13-тріазатетрацикло [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (Умови дивися; Pilarski, B. Liebig's Ann. Chem. 1983, 1078.)

трет-Бутиловий ефір 6-метил-5,7,13-тріазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (80мг, 0,267ммоль) перемішували в 50% водяному розчині NaOH (3мл) і DMSO (1мл) потім обробляли 1-йодпропаном (0,03мл, 0,321ммоль). Цю суміш нагрівали до 40°C (3х), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до масла (90мг, 0,253ммоль). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,15).

Е) Гідрохлорид 6-Метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена трет-Бутиловий ефір 6-Метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти (90мг, 0,253ммоль) розчиняли в 3н НСІ у EtOAc (5мл) і нагрівали до 100°C протягом 1,2год. Суміш охолоджували, концентрували, одержували шлам у EtOAc і фільтрували для одержання білої твердої речовини (25мг, 34%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,56 (с, NH), 7,91 (с, 1H), 7,83 (уш. м, NH), 7,74 (с, 1H), 4,38 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,28 (м, 1H), 2,15 (д, J=11,0Гц, 1H) 1,85 (м, 2H), 0,97 (м, 3H). т.пл. 147-150°C.

#### Приклад 13

Гідрохлорид 5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

А) трет-Бутиловий ефір 5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти (Умови дивися: Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897.)

трет-Бутиловий ефір 4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (1,0г, 3,45ммоль) розчиняли в EtOH (10мл) і HOAc (1мл) і обробляли етоксиметилєнмалононітрилом (421мг, 3,45ммоль). Отриману суміш нагрівали до 60°C і перемішували 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували, обробляли Н<sub>2</sub>O і насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували EtOAc (3x50мл), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Після фільтрації і концентрування залишок хроматографували для одержання коричневих твердих речовин (580мг, 56%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,28)

В) Гідрохлорид 5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

трет-Бутиловий ефір 5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за допомогою методів, описаних у прикладі 12Е.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,95 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 3,45 (уш. с, 2H), 3,31 (д, J=12,5Гц, 2H), 3,13 (д, J=12,5Гц, 2H), 2,30 (м, 1H), 1,99 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 200,1 [(M+1)<sup>+</sup>] Т.пл.>250°C.

#### Приклад 14

Гідрохлорид 7-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

Використовуючи методи, описані в прикладі 12D, трет-бутиловий ефір 5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, шляхом взаємодії з йодометаном із наступним зняттям захисних груп, як описано в прикладі 12Е.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,97 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,48 (м, 2H), 3,33 (д, J=12,2Гц, 2H), 3,14 (д, J=12,2Гц, 2. H), 2,34 (м, 1H), 2,03 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 214,2 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 15

Гідрохлорид 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

трет-бутиловий ефір 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за допомогою методів, описаних у прикладі 12Е.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (уш. м, NH), 7,77 (уш. м, NH), 7,70 (с, 1H), 3,44 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,05 (уш. д, J=11,0Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,10 (д, J=10,8Гц, 1H). GCMS m/e 213,5 (M<sup>+</sup>).

#### Приклад 16

Гідрохлорид 5,7-Диметил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

Використовуючи методи, описані в прикладі 12D, трет-бутиловий ефір 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, шляхом взаємодії з йодметаном із наступним зняттям захисних груп, як описано в прикладі 12Е.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (с, NH), 7,84 (с, 1H), 7,82 (уш. м, NH), 7,72 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,12 (д, J=11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 228,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 225-230°C.

#### Приклад 17

Гідрохлорид 7-Пропіл-5,7, 3-триазатетрацикло [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

Використовуючи методи, описані в прикладі 12D, трет-бутиловий ефір 5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, шляхом взаємодії з йодпропаном із наступним зняттям захисних груп, як описано в прикладі 12Е.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (с, 1H), 9,45 (уш. с, NH), 7,97 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,83 (уш. м, NH), 4,43 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 2,15 (д, J=11,0Гц, 1H), 1,92 (м, 2H), 0,93 (м, 3H). APCI MS m/e 242,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 170-171°C (субл.).

#### Приклад 18

Гідрохлорид 7-Бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

А) Трет-Бутиловий ефір 4-бутиламіно-5-нітро-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (Умови дивися; Senskey, M. D.; Bradshaw, J. D.; Tessier, C A ; Youngs, W. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6217.)

трет-Бутиловий ефір 4,5-динітро-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (500мг, 1,43ммоль) і 1-бутиламін (1,42мл, 14,3ммоль) об'єднували в ТГФ (5мл) і перемішували 4 години. Суміш розводили EtOAc (50мл) і промивали Н<sub>2</sub>O (3x30мл) потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до масла. Це масло пропускали через колонку із силікагельним фільтром для видалення основних домішок, елюючи 30% EtOAc/гексанами (510мг, 1,41ммоль, 99%).

В) трет-Бутиловий ефір 4-бутиламіно-5-аміно-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 4-бутиламіно-5-нітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (460мг, 1,27ммоль) обробляли мурашинокислим амонієм (850мг, 12,7ммоль) і 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50мг) у MeOH (20мл) і давали кипіти з зворотним холодильником протягом 1 години, потім фільтрували через підложку целіту і концентрували. Тверді речовини обробляли насиченим CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(3x30мл) і сушили за допомогою ватяної пробки для одержання масла (440мг, 100%).

С) Трет-Бутиловий ефір 7-бутил 5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 4-бутиламіно-5-аміно-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (440мг, 1,27ммоль) розчиняли в EtOH (20мл) і HOAc (2мл) і обробляли етоксиметиленамалононітрилом (186мг, 1,52ммоль). Отриману суміш нагрівали до 60°C і перемішували 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували, обробляли H<sub>2</sub>O насиченим водняним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували EtOAc (3x50мл) і сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Після фільтрації і концентрування залишок хроматографували для одержання жовтого масла. (400мг, 89%). (ТСХ5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,70).

Д) Гідрохлорид 7-Бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена трет-Бутиловий ефір 7-бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за допомогою методів, описаних у прикладі 12Е.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (уш. с, NH), 9,68 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (уш. м, NH), 7,87 (с, 1H), 4,50 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,15 (д, J=11,0Гц, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,0Гц, 3H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 204-208°C.

Пример 19

Гідрохлорид-7-Ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена трет-Бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти і ізобутиламін перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за допомогою методів, описаних у прикладі 18А-D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,90 (дд, J=7,5, 2,0Гц, 2H), 3,04-2,97 (м, 4H), 2,70 (дд, J=12,8, 2,3Гц, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,98 (д, J=10,5Гц, 1H), 0,93 (м, 6H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)<sup>+</sup>] Т.пл. 147-150°C (субл.).

Приклад 20

Гідрохлорид-6-метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена А) трет-Бутиловий ефір 6-Метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 4-аміно-5-бутиламіно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (250мг, 0,74ммоль) із приклада 19В розчиняли в EtOH (10мл) і HOAc (2мл) і обробляли 1-етоксиетиленамалононітрилом (118мг, 0,87ммоль). Реакцію проводили як у прикладі 18С (18год.) і обробляли аналогічно для одержання продукту. (ТСХ 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0,57).

В) Гідрохлорид 6-Метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

трет-Бутиловий ефір 6-Метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраен-13-карбонової кислоти перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за допомогою методів, описаних у прикладі 12Е. APCI MS m/e 270,3 [(M+1)<sup>+</sup>] Т.пл. 129-130°C (субл.).

Приклад 21

Гідрохлорид 7-Феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена За допомогою методів, описаних у прикладі 18А, трет-бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти й анілін перетворювали в трет-бутиловий ефір 4-феніламіно-5-нітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти при 75°C протягом 4 годин на стадії приєднання. Цей продукт потім перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за допомогою методів, описаних у прикладі 18В,С,Д.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (1H), 7,78-7,57 (м, 7H), 3,47-3,00 (м, 6H), 2,23 (м, 1H), 2,09 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 276,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 210-213°C.

Приклад 22

Гідрохлорид 6-метил-7-феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена За допомогою методів, описаних у прикладі 21 і в прикладі 20, трет-бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти й анілін перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (с, 1H), 7,73-7,56 (м, 5H), 7,32 (с, 1H), 3,46-2,99 (м, 6H), 2,66 (с, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,08 (д, J=11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 290,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. >250°C.

Приклад 23

Гідрохлорид 7-Неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена За допомогою методів, описаних у прикладі 18А-D, трет-бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти і неопентиламін перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку. Попередник t-Вос GCMS m/e 369 (M<sup>+</sup>) (сіль HCl) т.пл. >250°C.

Приклад 24

Гідрохлорид 6-Метил-7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,5,8-тетраена

За допомогою методів, описаних у прикладі 21 і 20, трет-бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти і неопентиламін перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,31 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,02 (уш. с, NH), 4,41 (т, J=13,0Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,47-3,26 (м, 6H), 2,20 (м, 1H), 2,00 (д, J=11,5Гц, 1H), 0,90 (с, 9H).

Попередник t-Вос, APCI MS m/e 384,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. >250°C.

Приклад 25

Гідрохлорид 6,7-Диметил-5,8,14-триазатетрацикло [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>2,7</sup>]гексадека-2(11),3,5,1,9-пентаена (Заснований на такій процедурі; Jones, R. G.; McLaughlin, K. C. Org. Syn. 1963, 4, 824. b) Ehrlich, J., Bobert, M. T. J. Org. Chem. 1947, 522).

трет-Бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (100мг, 0,35ммоль) нагрівали до 80°C у Н<sub>2</sub>O (5мл). Туди добавляли бутан-2,3-дион (0,034мл, 0,38ммоль) під N<sub>2</sub> протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували EtOAc (3x40мл). Об'єднаний органічний шар промивали Н<sub>2</sub>O (2x30мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі для одержання масла (120мг, 100%). Масло розчиняли в 2н HCl у MeOH (5мл) і нагрівали до кипіння з зворотним холодильником протягом 30хв., потім концентрували. Перекристалізація з MeOH/Et<sub>2</sub>O дала білий порошок (50мг, 43%). (ТСХ EtOAc, Відн. подв. 0,14).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85 (с, 2H), 3,50 (уш. с, 2H), 3,32 (д, J=12,5Гц, 2H), 3,10 (д, J=12,5Гц, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,24 (м, 1H), 2,13 (д, J=11,0Гц, 1H). Попередник t-Бос, APCI MS m/e 340,3 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 26

Гідрохлорид 5,8,14-Триазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєна

А) 1-(4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол

1-(4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол (3,0г, 8,70ммоль) гідрогенізували в MeOH (30мл) в атмосфері Н<sub>2</sub> (45psi) (фунтів на кв. дюйм, 1psi=6,89x103н/м<sup>2</sup>) в присутності 10% Pd(OH)<sub>2</sub> (300мг 20% вага%, конц, 10% вага). Через 2,5год. реакційну суміш фільтрували через целітну підложку і промивали MeOH (30мл). Розчин концентрували до ясно-коричневого масла, що кристалізували (2,42г, 96%). (ТСХ 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, відн. подв. 0,56). APCI MS m/e 286,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 129-131°C.

В) 1-(5,8,14-Триазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн)-2,2,2-трифтор-етанол

1-(4,5-Діаміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол (500мг, 1,75ммоль) перемішували в ТГФ (2мл). Цю суміш обробляли Н<sub>2</sub>O (2мл) і продуктом приєднання гідратом бісульфіт натрію гліоксала (931мг, 3,50ммоль) потім перемішували при 55°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували EtOAc (3x40мл). Об'єднаний органічний шар промивали Н<sub>2</sub>O (2x30мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі для одержання білуватого порошку (329мг, 60%). (ТСХ 25% EtOAc/гексани, Rf 0,40). Т.пл. 164-166°C.

С) Гідрохлорид 5,8,14-Триазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєна

Одержували шлам 1-(5,8,14-Триазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн)-2,2,2-трифтор-етанона (320мг, 1,04ммоль) у MeOH (2,0мл) і обробляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221мг, 2,08ммоль) у Н<sub>2</sub>O (2,0мл). Суміш нагрівали до 70°C протягом 2 годин, потім концентрували, обробляли Н<sub>2</sub>O (20мл) і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10мл). Органічний шар сушили за допомогою ватної пробки і концентрували для одержання ясно-жовтого масла (183мг, 83%), що тверднуло при стоянні (т.пл. 138-140°C). Цей матеріал розчиняли в MeOH (10мл), обробляли 3М HCl/EtOAc (3мл), концентрували й азеотропно відгонкою із MeOH (2x20мл) одержували тверді речовини, що перекристалізували з MeOH/Et<sub>2</sub>O для одержання сполуки у виді білої твердої речовини (208мг, 97%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), Rf 0,26)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,94 (с, 2H), 8,12 (с, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,54 (д, J=12,5Гц, 2H), 3,35 (д, J=12,5Гц, 2H), 2,49 (м, 1H), 2,08 (д, J=11,0Гц, 1H). GCMS m/e 211 (M<sup>+</sup>). Т.пл. 225-230°C.

#### Приклад 27

Гідрохлорид 14-Метил-5,8,14-триазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєна

5,8,14-Триазатетрацикло[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн (207мг, 0,98ммоль) обробляли 37% водяним розчином формаліну (1мл) і мурашиною кислотою (1мл), потім нагрівали до 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш вливали у воду, підлужували (NaOH, р ~11) і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і хроматографували на силікагелі для одержання жовтої твердої речовини. Її перемішували в MeOH (2мл) і обробляли 3н HCl у EtOAc (2мл). Після концентрування тверді речовини перекристалізовували з MeOH/Et<sub>2</sub>O для одержання продукту у виді білої твердої речовини. (70мг, 27%). (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), Rf 0,47).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (с, 2H), 7,80 (с, 2H), 3,37 (уш. с, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,47 (м, 2H), 2,32 (м, 1H), 2,18 (уш. с, 3H), 1,84 (д, J=11,0Гц, 1H) APCI MS m/e 226,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. >250°C.

#### Приклад 28

Гідрохлорид 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєна

А) 25,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-нітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанол

1-(4,5-Динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол (900мг, 2,61ммоль) і ацетат калію (KOAc) (2,6г, 26,1ммоль) розчиняли в DMSO (10мл) і нагрівали при перемішуванні до 100°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували і розбавляли Н<sub>2</sub>O (50мл), потім екстрагували 80% EtOAc/гексанами (6x25мл). Органічний шар промивали Н<sub>2</sub>O (3x20мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували, а також очищали хроматографією для одержання масла (575мг, 70%). (ТСХ 50% 35 EtOAc/гексани (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,56).

В) 2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанол

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-нітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанол (575мг, 1,82ммоль) гідрогенізували в MeOH в атмосфері Н<sub>2</sub> при (45psi) (фунтів на кв. дюйм, 1psi=6,89x103н/м<sup>2</sup>) при 10% Pd/C (80мг) протягом, 1,5 годин, потім фільтрували через целітну підложку і концентрували до білих твердих речовин (450мг, 86%). (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,6).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,67-6,59 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,07 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 1,94 (д, J=10,5Гц, 1H). GCMS m/e 286 (M<sup>+</sup>).

С) 2,2,2-Трифтор-1-(5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн)-етанол (Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. J. Het. Chern. 1990, 27, 335.)

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанол (150мг, 0,524ммоль), триметилортоформат (0,19мл, 1,73ммоль), піридиний-пара-толуолсульфонову кислоту (PPTS, 18мг, 0,07ммоль) і ксилени (10мл) об'єднували під азотом і перемішували при 135°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували, обробляли Н<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc. Екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували й очищали хроматографією для одержання масла (110мг, 71%). (ТСХ 20% EtOAc/гексани, Rf 0,40).



D) Гідрохлорид 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраена 2,2,2-Трифтор-1-(5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраен)-етанон (110мг, 0,37ммоль) перемішували в MeOH (5мл) і обробляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78мг, 0,74ммоль) у H<sub>2</sub>O (2мл). Суміш, що перемішується нагрівали до 80°C протягом 2 годин, концентрували до твердих речовин, розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc (3x40мл). Продукт екстрагували у водяному розчині 1н HCl (2x40мл), що промивали EtOAc, потім нейтралізували насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH ~10. Продукт екстрагували EtOAc (3x40мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і хроматографували на силікагелі для одержання масла. (ТСХ 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>), відн. подв. 0,19).

Масло розчиняли в MeOH і обробляли 3н HCl у EtOAc (4мл) потім концентрували, перемішували в мінімальній кількості CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і насичували гексанами. Через 18 годин продукт збирали фільтрацією (55мг, 63%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 3,41, (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,10 (д, J=12,5Гц, 2H), 2,47 (м, 1H), 2,15 (д, J=11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 201,03 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 29

Гідрохлорид 6-метил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраена

A) 2,2,2-Трифтор-1-(6-метил 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраен)-етанон

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон (150мг, 0,524ммоль), триетилортоацетат (0,34мл, 1,83ммоль), піридиний-пара-толуол-сульфонову кислоту (PPTS, 20мг, 0,08ммоль) і ксилени (10мл) об'єднували під азотом і перемішували при 135°C протягом 18 годин. Обробка, виділення й очищення як у прикладі 28С дали сполуку, поійменовану в заголовку (90мг, 55%).

B) Гідрохлорид 6-Метил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраена 2,2,2-Трифтор-1-(6-метил 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраен)-етанон (90мг, 0,30ммоль) перемішували в MeOH (5мл) і обробляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61мг, 0,58ммоль) у H<sub>2</sub>O (2мл). Суміш, що перемішується нагрівали до 80°C протягом 2 годин, концентрували до твердих речовин, розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc (3x40мл). Розчин сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і хроматографували на силікагелі для одержання масла. (ТСХ 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (NH<sub>3</sub>) відн. подв. 0,18).

<sup>1</sup>H ЯМР (вільна основа) (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,05-2,98 (м, 4H), 2,72 (д, J=12,8Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,46 (м, 1H), 1,98 (д, J=10,5 Гц, 1H).

Масло розчиняли в MeOH і обробляли 3н HCl в EtOAc (4мл) потім концентрували, перемішували в мінімальній кількості CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і насичували гексанами. Через 18 годин продукт збирали фільтрацією (10мг, 13%). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. >250°C.

#### Приклад 30

Гідрохлорид 2-Фтор-Н-(5-гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-бензаміду

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон (150мг, 0,524ммоль), 2-фторбензоїлхлорид (0,07мл, 0,576ммоль), піридиний-пара-толуолсульфонову кислоту (PPTS, 20мг, 0,08ммоль), піридин (0,046мл, 0,576ммоль) і ксилени (5мл) об'єднували під азотом і перемішували при 135°C протягом 18 годин. Через 24 години додатково добавляли PPTS (50мг) і матеріал перемішували при 135°C протягом додаткових 24 годин. Обробляли, як і зазначений вище сирий продукт (145мг, 0,375ммоль), що об'єднували з Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (р-р) (80мг, 0,75ммоль) у MeOH (5мл) і H<sub>2</sub>O (2мл) і нагрівали до кипіння з зворотним холодильником. Через 3 години реакційну суміш охолоджували і розводили водою, потім екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x40мл), сушили за допомогою ватяної пробки, потім хроматографували для видалення основних домішок (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>)). Сирий матеріал обробляли надлишком 3н HCl у EtOAc і концентрували, потім розчиняли в мінімальній кількості MeOH і розчин насичували Et<sub>2</sub>O і перемішували. Після перемішування протягом 4 годин продукт збирали фільтрацією (85мг, 68%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,36-7,23 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 2,99 (м, 4H), 2,78 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,96 (д, J=10,5Гц, 1H). APCI MS m/e 313,1 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 125-130°C (субл.).

#### Приклад 31

Гідрохлорид 4-Хлор-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

A) 1-(4-Хлор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон

Хлорид міді(І) (CuCl) готували в такий спосіб: CuSO<sub>4</sub> (4,3г) і NaCl (1,2г) розчиняли в гарячій H<sub>2</sub>O (14мл), бісульфіт натрію (NaHSO<sub>3</sub>) (1г) і гідрооксид натрію (NaOH) (690мг) розчиняли в H<sub>2</sub>O (7мл) і добавляли до гарячого кислотного розчину протягом 5хв. Білі тверді речовини, що випали, фільтрували і промивали водою.

1-(4-Аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (460мг, 1,7ммоль) розчиняли в H<sub>2</sub>O (2мл) і концентрованому розчині HCl (1мл), потім охолоджували до 0°C і обробляли додаючи по краплях розчин нітрита натрію (NaNO<sub>2</sub>) (275мг) у H<sub>2</sub>O (1мл). До отриманого розчину добавляли CuCl (202мг, отриманий як описано вище, 2,04ммоль) у концентрованому розчині HCl (2мл) протягом 10 хвилин (спостерігалось утворення газу).

Отриманий розчин нагрівали до 60°C протягом 15хв., потім охолоджували до кімнатної температури і екстрагували EtOAc (4x30мл). Після сушіння над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, розчин фільтрували і концентрували до масла, яке фільтрували через підложку з двоокису кремнію для видалення основного матеріалу, елюючи 50% EtOAc/гексанами з одержанням масла (470мг, 95%).

B) Гідрохлорид 4-Хлор-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

1-(4-Хлоро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (470мг, 1,62ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (344мг, 3,24ммоль) у MeOH (30мл) і H<sub>2</sub>O (10мл) нагрівали до кипіння з зворотним холодильником. Через 2 години реакційну суміш охолоджували і розводили водою, потім екстрагували EtOAc (4x40мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до жовтого масла. Сирий матеріал обробляли надлишком 3н HCl у EtOAc і концентрували, потім розчиняли в мінімальній кількості CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, розчин насичували гексанами і перемішували. Після перемішування протягом 4 годин продукт збирали фільтрацією (155мг, 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (вільна основа) (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,00-2,94 (м, 4H), 2,68 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,92 (д, J=10,5Гц, 1H).

<sup>1</sup>H ЯМР (сіль HCl) (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30-7,20 (м, 3H), 3,30-3,15 (м, 6H), 2,37 (м, 1H), 1,89 (д, J=11,0Гц, 1H) APCI MS m/e 194,1 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 32

Гідрохлорид 10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил-ціаниду

А) 1-(4-Йод-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол

1-(4-Аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол (500мг, 1,85ммоль) розчиняли в H<sub>2</sub>O (5мл) і концентрованому розчині H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5мл), потім охолоджували до 0°C і обробляли по краплях розчином нітрита натрію (NaNO<sub>2</sub>) (140мг, 2,04ммоль) у H<sub>2</sub>O (2мл). Йодид калію (460мг, 2,78ммоль) у 1н розчині H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5мл) добавляли протягом 10 хвилин (реакційна суміш стає темно-червоною). Отриманий розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Реакцію гасили NaHSO<sub>3</sub> і водою (рН 2,5), потім екстрагували EtOAc (4x30мл). Після сушіння (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) розчин фільтрували і концентрували до жовтого масла, яке хроматографували на силікагелі для одержання жовтої масла. (260мг, 37%). (ТСХ 30% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,70). (Реакція з використанням 5,4г, виконана як зазначено вище, дала вихід 5г, 67%).

В) трет-Бутиловий ефір 4-йодо-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти

1-(4-Йод-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол (5г, 13,1ммоль) і 37% насичений водяний розчин NH<sub>4</sub>OH (50мл) перемішували в MeOH (250мл) протягом 2 годин, потім концентрували і здійснювали азеотропну відгонку із MeOH (2x50мл). Отриманий продукт перемішували в 1,4-діоксані (75мл) і обробляли насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15мл). Туди добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,71г, 26,2ммоль). Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш обробляли H<sub>2</sub>O (50мл) і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x30мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували на силікагелі (ТСХ 20% EtOAc/гексани) для одержання продукту у виді масла (4,9г, 98%).

С) трет-Бутиловий ефір 4-ціано-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (3 застосуванням методів, описаних у: House, H. O.; Fischer, W. F. J. Org. Chem. 1969, 3626.)

CuCN (108мг, 1,21ммоль) і NaCN (59мг, 1,21ммоль) об'єднували в сухому ДМФ (6мл) і нагрівали до 150°C під N<sub>2</sub>. Протягом 20 хвилин утворювався розчин. Туди добавляли трет-бутиловий ефір 4-йод-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (232мг, 0,6ммоль) у ДМФ (3,5мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при 150°C. Реакційну суміш охолоджували і розводили 50% насиченим водяним розчином NaCl і екстрагували 50% EtOAc/гексанами (3x30мл). Після сушіння (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрації і концентрування продукт виділяли хроматографією (86мг, 50%). (ТСХ 20% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,28).

Д) Гідрохлорид 10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил-ціаниду

Трет-Бутиловий ефір 4-ціано-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти обробляли 3н HCl у EtOAc (6мл) і нагрівали до кипіння з зворотним холодильником протягом 2 годин, потім концентрували, розчиняли в мінімальній кількості MeOH, що насичували Et<sub>2</sub>O і перемішували протягом 18 годин. Продукт збирали фільтрацією. (49мг, 73%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (уш. с, NH), 7,86 (уш. с5 NH), 7,74-7,70 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,5Гц, 1H), 3,33-2,97 (м, 6H), 2,17 (м, 1H), 2,01 (д, J=11,0Гц, 1H). GCMS m/e 184 (M<sup>+</sup>). Т.пл. 268-273°C.

#### Приклад 33

Гідрохлорид 3-(10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-5-метил-1,2,4-оксадіазола

трет-Бутиловий ефір 4-ціано-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (300мг, 1,1ммоль) перемішували в EtOH (10мл). Туди добавляли гідрохлорид гідроксиламіну (382мг, 5,5ммоль) і NaOH (242мг, 6,05ммоль), і суміш нагрівали до кипіння з зворотним холодильником. Через 45 хвилин реакційну суміш охолоджували, розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували для отримання жовтої твердої речовини (110мг, 0,35ммоль). Цю тверду речовину розчиняли в піридині (1мл) і обробляли ацетилхлоридом (0,03мл, 0,415ммоль) і нагрівали до 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою і насиченим водяним розчином NaCl сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Хроматографія на силікагелі дала продукт (50мг, 0,15ммоль). (25% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,18). Цей продукт обробляли 2н HCl у MeOH (10мл), нагрівали до 70°C протягом 1 години, охолоджували, концентрували і перекристалізовували з MeOH/Et<sub>2</sub>O для одержання продукту (15мг). APCI MS m/e 242,2 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 34

Гідрохлорид 1-(10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-1-етанона

А) 1-(4-Ацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол

1-(10-Аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол (253мг, 1,0ммоль) і AcCl (0,68мл, 10ммоль) розчиняли в DCE (3мл) і обробляли хлоридом алюмінію (AlCl<sub>3</sub>) (667мг, 50ммоль). Отриману жовту суміш перемішували протягом 30хв., потім виливали на лід і насичений водяний розчин NaHCO<sub>3</sub>. Після перемішування протягом 20 хвилин суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30мл). Органічний шар сушили за допомогою ватяної пробки, потім концентрували до оранжево-жовтого масла (255мг, 86%).

В) трет-Бутиловий ефір 4-ацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти

1-(4-Ацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанол (1,3г, 4,37ммоль) і 37% водяний розчин NH<sub>4</sub>OH (10мл) перемішували в MeOH (30мл) протягом 3 годин, потім концентрували і проводили азеотропну відгонку із MeOH (2x50мл). (Цей продукт може бути прямо перетворений у сіль HCl: дивися наступний приклад.) Отриманий продукт перемішували в 1,4-діоксані (20мл) і обробляли насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5мл). Туди добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,91г, 8,74ммоль). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш обробляли H<sub>2</sub>O (50мл), екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x30мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували для одержання масла (1,3г, 100%). (ТСХ 40% EtOAc/гексани, відн. подв. 0,56).

С) Гідрохлорид 1-(10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-1-етанона

трет-Бутиловий ефір 4-ацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (190мг, 0,63ммоль) обробляли 3н HCl у EtOAc і нагрівали до 70°C протягом 1 години, потім концентрували і розчиняли в мінімальній кількості MeOH. Отриманий розчин насичували Et<sub>2</sub>O і перемішували. Через 18 годин білий кристалічний продукт збирали фільтрацією (81мг, 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,75 (уш. с, NH), 7,89 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,74 (уш. с, NH), 7,44 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,33 (уш. с, 2H), 3,22 (уш. с, 2H), 3,00 (уш. м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 2,02 (д, J=11,0Гц, 1H). GCMS m/e 201 (M<sup>+</sup>). Т.пл. 198-202°C.

Приклад 35

Гідрохлорид 10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-олу

А) Складний ефір оцтової кислоти 10-Трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ила

1-(4-Ацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (2,5г, 8,41ммоль) і 3-хлорпероксибензойну кислоту (m-CPBA) (7,5г, 42ммоль) перемішували в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл) і нагрівали до 40°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім обробляли диметилсульфідом (Me<sub>2</sub>S) (3мл, 40,8ммоль) і перемішували протягом 24 годин. Отриману суміш виливали на лід і насичений водяним розчин NaHCO<sub>3</sub> (100мл), потім екстрагували Et<sub>2</sub>O (4x40мл). Органічний шар промивали насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x40мл), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували для одержання масла (1,83г, 69%). (TCX EtOAc, відн. подв. 0,80).

В) 2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон

Складний ефір 10-Трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ила оцтової кислоти (900мг, 2,87ммоль) перемішували в MeOH (20мл) і насиченому водяному розчині NaHCO<sub>3</sub> (15мл) протягом 48 годин. Суміш концентрували, розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20мл), потім сушили за допомогою ватяної пробки. Хроматографія на силікагелі дала чистий продукт (420мг, 54%). (TCX 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Rf 0,44).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,05 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,21 (уш. с, 1H), 3,16 (уш. с, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,97 (д, J=11,0Гц, 1H).

С) Гідрохлорид 10-Азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ола

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон (50мг, 0,184ммоль) розчиняли в MeOH/H<sub>2</sub>O (3:1, 5мл), обробляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (p-p) (40мг, 0,369ммоль) і нагрівали до 65°C протягом 2 годин. Суміш концентрували, розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20мл), потім сушили за допомогою ватяної пробки. Фільтрація через силікагельну підложку дала масло (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), яке обробляли 3н HCl у EtOAc (3мл), потім концентрували, розчиняли в мінімальній кількості MeOH, який був насичений Et<sub>2</sub>O, і перемішували. Через 18 годин білий кристалічний продукт збирали фільтрацією (10мг, 26%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,0Гц, 1H), 6,72 (дд, J=8,0, 2,0Гц, 1H), 3,32-3,28 (4H), 3,09 (дд, J=14,5, 12,0Гц, 2H), 2,32 (м, 1H), 2,03 (дд J=11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 176,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. Т.пл. 308 (розл.) °C.

Приклад 36

Гідрохлорид 7-Метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>4,8</sup>]-пентадека-2,4(8),6,9-тетраєна

А) 1-(4-Ацетил-5-гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон

Оцтовикислий ефір 10-трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ила (800 мг, 2,55ммоль) змішували з AlCl<sub>3</sub> (1,0г, 7,65ммоль) і нагрівали до 170°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували, обробляли 1н водяним розчином HCl (20мл), екстрагували EtOAc і сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). При хроматографії отримане масло (190мг, 24%) (TCX EtOAc Rf 0,75).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,58 (с, 0,5H), 12,52 (с, 0,5H), 7,53 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,28 (уш. с, 1H), 3,24 (уш. с, 1H), 3 14 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 1,97 (уш. д, J=11,2Гц, 1H).

В) 2,2,2-Трифтор-1-[4-гідрокси-5-(1-гідроксиіміноетил) 10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон

1-(4-Ацетил-5-гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (190мг, 0,605ммоль), гідроксиамін-HCl (99мг, 1,21ммоль) і NaOAc (118мг, 1,21ммоль) змішували в MeOH (4мл) і H<sub>2</sub>O (1мл) і нагрівали до 65°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували, розбавляли H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc, що сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували для одержання жовтого масла (177мг, 93%).

С) 2,2,2-Трифтор-7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєн-етанон

Зазначене вище масло, 2,2,2-трифтор-1-[4-гідрокси-5-(1-гідроксиіміно-етил)-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон (177мг, 0,54ммоль), перемішували в DCE (3мл), обробляли триетиламіном (0,4мл, 2,8ммоль) і оцтовим ангідридом (Ac<sub>2</sub>O) (0,3мол. 2,8ммоль), після чого перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc. Екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до жовтого масла, яке розчиняли в безводному ДМФ (3мл) і обробляли 60% NaN в маслі (32мг, 1,08ммоль). Після перемішування протягом 18 годин, вносили додатковий 60% NaN в маслі (33мг) і суміш перемішували протягом 2 годин. Реакцію гасили H<sub>2</sub>O (5мл) і екстрагували 80% EtOAc/гексани (3x30мл). Органічний шар промивали H<sub>2</sub>O (3x20мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували і хроматографували для одержання масла (40% EtOAc/гексани Rf 0,56).

Д) Гідрохлорид 7-Метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєна

Використовуючи способи, описані в прикладі 9С, 2,2,2-трифтор-7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєн-етанон перетворювали в сполуку, поійменовану в заголовку. її обробляли 3н HCl у EtOAc (3мл), концентрували, розчиняли в мінімальній кількості CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, насиченого гексанами, і перемішували. Через 18 годин білий кристалічний продукт збирали фільтрацією (18мг, загальний вихід 13%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,42-2,98 (м, 6H), 2,50 (с, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,08 (д, J=10,5Гц, 1H) . APCI MS m/e 215,2 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 37

Гідрохлорид 4-(2-Метил-2Н-піразол-3-ил)-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна і гідрохлорид 4-(1-метил-1Н-піразол-3-ил)-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

1-(4-Ацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (1,0г, 3,3ммоль) і диметилформамід-диметилацеталь (DMF-DMA) (4,0г, 33,6ммоль) нагрівали до 140°C протягом 18 годин. Після охолодження кристалічний осадок відфільтровували і промивали EtOAc (690мг, 58%).

Зазначена вище тверда речовина, 3-диметиламіно-1-(10-три-фторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-ил)-пропенон, (200мг, 0,56ммоль) розчиняли в EtOH (2мл), обробляли 5н HCl у EtOH (0,1шт) і потім метилгідрaziном (0,6ммоль). Отриману суміш нагрівали до 70°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували, розводили водою, екстрагували EtOAc, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Хроматографія на силікагелі дала 3,1 суміш регіоізомерних продуктів (130мг, 68%). (ТСХ 50% EtOAc/гексани Rf 0,40).

Зазначене вище масло (130мг, 0,388ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (р-р) (82мг, 0,775ммоль) перемішували в MeOH (10мл) і H<sub>2</sub>O (5мл) протягом 18 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили водою, екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили за допомогою ватяної пробки і концентрували. Продукт очищали хроматографією на силікагелі і концентрували до масла. Сіль одержували за допомогою 2н HCl у MeOH, концентрували і перекристалізовували з MeOH/EtOAc для одержання суміші 3,1 регіоізомерних піразолів (85мг, 58%). (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) відн. подв. 0,25). Попередник TFA APCI MS m/e 336,2 [(M + 1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 38

Гідрохлорид 4,5-дихлоро-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

А) 1-(4,5-Дихлор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (На основі Campaigne, E.; Thompson, W. J. Org. Chem. 1950, 72, 629.).

1-(10-Аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (539мг, 2,1ммоль) перемішували в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) і обробляли ICl<sub>3</sub> (р-р) (982мг, 4,21ммоль). Отриманий жовтогарячий розчин перемішували протягом 0,5 годин, виливали в насичений водяний розчин NaHSO<sub>3</sub> (25мл), екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25мл), сушили за допомогою бавовняної пробки і концентрували до масла (570мг, 84%) (ТСХ 50% EtOAc/гексани Rf 0,62).

В) Гідрохлорид 4, 5-дихлоро-10-азатрицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

1-(4,5-Дихлор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (570мг, 1,75ммоль) перемішували в MeOH (25мл) і обробляли (р-р) (5г, 47ммоль) у H<sub>2</sub>O (5мл). Суміш, що перемішується, нагрівали до 70°C протягом 4 годин, концентрували до твердого стану, розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc (3x40мл). Продукт екстрагували 1н водяним розчином HCl (2x40мл), що промивали EtOAc і потім нейтралізували насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH-10. Продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x40мл), фільтрували через бавовняну пробку і концентрували до масла (400мг, 100%).

Масло розчиняли в MeOH, обробляли 3н HCl у EtOAc (4мл) і концентрували, після чого розчиняли в мінімальній кількості MeOH, насиченого Et<sub>2</sub>O, і перемішували протягом 18 годин. Продукт збирали фільтрацією (210мг, 45%). (ТСХ 50% EtOAc/гексани (NH<sub>3</sub>) відн. подв. 0,08).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58 (с, 2H), 3,33-2,97 (м, 6H), 2,18 (м, 1H), 1,99 (д, J=10,5Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 141,02, 130,60, 126,58, 45,54, 40,55, 38,30. GCMS m/e 227, 229 (M<sup>+</sup>). т.пл. 283-291°C.

#### Приклад 39

Гідрохлорид N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-Диметил-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-сульфонаміду

А) 10-Трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-сульфонілхлорид

1-(10-Аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-2,2,2-трифтор-етанон (530мг, 2,1ммоль) добавляли до хлорсульфонової кислота (2мл, 30ммоль) і перемішували протягом 5хв. Суміш гасили льодом, екстрагували EtOAc, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували для одержання масла (640мг, 87%). (ТСХ 30% EtOAc/гексани Rf 0,15).

В) Гідрохлорид N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-Диметил-10-азатрицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-сульфонаміду

10-Трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-сульфонілхлорид (320мг, 0,9ммоль) перемішували в ТГФ (10мл) і обробляли 40% Me<sub>2</sub>NH/H<sub>2</sub>O (15мл). Через 10 хвилин суміш концентрували і хроматографували на силікагелі (ТСХ 30% EtOAc/гексани відн. подв. 0,31) для одержання масла (256мг, 78%). Цей матеріал розчиняли в MeOH (6мл) і NH<sub>4</sub>OH (2мл) і перемішували протягом 18 годин. Суміш концентрували і проводили азеотропну відгонку із MeOH (3х). Отримане масло розчиняли в MeOH, обробляли 3н HCl у EtOAc (4мл), концентрували, розчиняли в мінімальній кількості MeOH, насиченого Et<sub>2</sub>O, і перемішували протягом 18 годин. Продукт у виді білого порошку збирали фільтрацією (163мг, 59%). (ТСХ 10% MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) Rf 0,54).

<sup>1</sup>H ЯМР (дані для вільної основи) (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,20 (д, J=12,5Гц, 2H), 3,07 (дд, J=12,5, 2,2Гц, 2H), 2,69 (с, 6H), 2,45 (м, 1H), 2,00 (д, J=11,0Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 128,43, 124,16, 122,75, 46,67, 46,55, 42,11, 39,44, 37,81, GCMS m/e 266 (M<sup>+</sup>). (дані для солі HCl)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,68-7,52 (3H), 3,38 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,58 (с, 6H), 2,22 (м, 1H), 2,04 (д, J=11,0Гц, 1H). GCMS m/e 266 (M<sup>+</sup>). Анал. Підрах. для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>HCl: C, 51,56; H, 6,32; N, 9,25. Виявлено C, 51,36; H, 6,09; N, 9,09.

#### Приклад 40

Гідрохлорид (1-Піролідинилсульфонил)-10-азатрицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

Аналог піролідина одержували з 10-трифторацетил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-4-сульфонілхлорида (320мг, 0,9ммоль) як при заміщенні піроліна на етапі приєднання, описаного в прикладі 39В. Продукт TFA виділяли у виді масла (314мг, 89%). Зняття захисту і перетворення в сіль як у прикладі 39В дає білий порошок (189мг, 63%). (ТСХ 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) Rf 0,60). (ТСХ 50% EtOAc/гексани Rf 0,65).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,30-3,15 (м, 8H), 3,00 (м 2H), 2,39 (м, 1H), 1,98 (д, J=11,5Гц, 1H), 1,72 (м, 4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,91, 144,08, 136,65, 127,90, 124,18, 122,36, 50,43, 47,87, 46,80, 46,63,42,11, 39,63, 25,10. APCI MS m/e 293 [(M+1)<sup>+</sup>],

(дані для солі HCl) <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (уш. с, NH), 8,1 (уш. с, NH), 7,73 (д, J=1,5Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,0, 1,5Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,39-3,01 (10H), 2,21 (м, 1H), 2,04 (д, J=11,0Гц, 1H), 1,66 (м, 4H). GCMS m/e 292 (M<sup>+</sup>). Анал. Підрах. для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>HCl 1/2 MeOH: C, 54,07; H, 6,47; N, 8,51. Виявлено; C, 53,98; H, 6,72; N, 8,12.

#### Приклад 41

Гідрохлорид 5,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2,4(8),9-трієн-6-ону (Зазначену в заголовку сполуку одержували, наслідуючи процедурам, описаним Quallich, G. J.; Morrissey, P. M. Synthesis 1993, 51-53, оброблюючи трет-бутиловий ефір 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти як еквівалент ортофторфенільної частини.)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,42 (с, NH), 9,88 (уш. с, NH), 7,52 (уш. с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,41 (д, J=5,0Гц, 2H), 3,35-3,13 (м, 4H), 2,93 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,95 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 42

Гідрохлорид 6-оксо-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєна (Для довідки дивися: Nachman, R. J. J. Het. Chem. 1982,1545.)

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон (317мг, 1,11ммоль) перемішували в THF (10мл), обробляли карбонілдімідазолом (269мг, 1,66ммоль) і нагрівали до 60°C протягом 18 годин. Суміш концентрували, розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл) і промивали 1н водяним розчином HCl (3x10мл). Органічний шар сушили за допомогою ватяної пробки, концентрували і хроматографували на силікагелі (50% EtOAc/гексани) для одержання масла (130мг). Цей матеріал перетворювали в сполуку, поійменовану в заголовку, за допомогою способів, описаних у прикладі 9С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,78 (с, NH), 9,56 (уш. с, NH), 7,63 (уш. с, NH), 7,24 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,26 (уш. с, 2H), 3,16 (уш. т, J=9,5Гц, 1H), 2,93 (уш. с, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,97 (д, J=11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 217,2 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 43

Гідрохлорид 3-Трифторметил-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна (Дивися Gnmewald, G. L; Paraskar, V. M.; Pazhenchevsky, B.; Pleiss, M. A.; Sail, D. J.; Seibel, W. L.; Reitz, T. J. J. Org. Chem. 1983, 48, 2321-2327. Grunewald, G. L; Markovich, K. M.; Sail, D. J. J. Med. Chem. 1987, 30, 2191-2208.)

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за допомогою способів, описаних у прикладах 1 і 2, виходячи з 2-фторо-6-три-фторметилбромбензолу.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67-7,50 (3H), 3,65 (уш. с, 1H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,29 (с, 1H), 3,28-3,16 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 218 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 228,2 [(M+1)<sup>+</sup>]. (сіль HCl) т.пл. 275-277°C. Анал. Підрах. для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N.HCl.1,3H<sub>2</sub>O: C, 53,44; H, 5,11; N, 5,19. Виявлено C, 53,73; H, 4,83; N, 5,16.

#### Приклад 44

Гідрохлорид-3-Феніл-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

А) 5-Фтор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін і 5-йод-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін

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

Стружку магнію (9,37г, 385ммоль) перемішували в безводному ТГФ (1000мл) у висушеній полум'ям 2х-літрової 3х-горлою круглодонній колбі, обладнаною неврівноваженою додатковою лійкою, з адаптером для потоку N<sub>2</sub>, магнітною мішалкою й ефективним конденсатором, обладнаним адаптером для потоку N<sub>2</sub>. Колбу перемішували і нагрівали до температури кипіння з зворотним холодильником за допомогою нагрівального кожуха, що видаляється. Додавали 2,6-дифторйодбензол (0,3г), потім 3Н EtMgBr у ТГФ (0,3мл). Додаткову лійку навантажували сумішшю циклопентадієна (24,24г, 367м) і 2,6-дифторо-йодобензола (88,0г, 367м). Для підтримки ініціації вводили маленькі порції (~1мл) старанно перемішаної суміші (~4х). Через ~15хв. ініціювали реакцію (екзотермічно і паровою конденсацією) і нагрівання підтримували в міру необхідності під час додавання вмісту додаткової лійки. Потім реакцію підтримували при кипінні з зворотним холодильником протягом (1,5год.). Наново надівали нагрівальний кожух, і температуру кипіння з зворотним холодильником підтримували протягом ~1 години (за даними GCMS SM відсутне).

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили H<sub>2</sub>O (200мл) із наступним додаванням 1Н розчину HCl (200мл) для розчинення твердих з'єднань. Продукт екстрагували гексанами (4x150мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> (150мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували через шар двоокису кремнію з промиванням гексанами і концентрували до масла (70г). Хроматографія на силікагелі при елююванні гексанами дала дві партії речовини (9,0 і 21,0г), що містить переважно 5-йод-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін. (ТСХ гексани Rf 0,63).

В) 5-Йод-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол

5-йод-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін (20г) і N-окис N-метилморфоліну (17,61г, 130ммоль) перемішували в ацетоні (90мл) і H<sub>2</sub>O (13мл). Туди додавали розчин OsO<sub>4</sub> (0,2мл, 2,5% за вагою розчин у трет-БуОН, 0,02ммоль). Через 144 години додавали флоризил (5г) і насичений водяний розчин NaHSO<sub>3</sub> (3мл) і перемішували протягом 1,2год. Суміш фільтрували через шар двоокису кремнію і фільтрат концентрували для одержання масла, яке очищали хроматографією на силікагелі при елююванні градієнтом гексанів до 100% EtOAc для одержання жовтої твердої речовини (13,73г). APCI MS m/e 301,1 [(M-1)<sup>+</sup>]

С) 10-Бензил-3-йод-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн

5-Йод-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол (8,33г, 27,6ммоль) і Et<sub>3</sub>NBnCl (10мг) старанно перемішували в дихлоретані (25мл) і H<sub>2</sub>O (75мл), потім обробляли періодатом натрію (6,17г, 29,0ммоль). Через 1,5 години шари розділяли і водяний шар екстрагували DCE (2x40мл). Об'єднаний органічний шар промивали H<sub>2</sub>O (4x30мл) до припинення реакції йодиду з крохмалем на папері, і потім насиченим водяним розчином NaCl (30мл). Органічний шар сушили за допомогою ватяної пробки, обробляли бензиламіном (3,16мл, 29,0ммоль), перемішували протягом 2 хвилин і потім переносили в додаткову лійку. Цей розчин

добавляли протягом - 10хв. до старанно перемішуваної охолодженої (0°C) суміші NaHB(OAc)<sub>3</sub> (18,72г, 88,0ммоль) в DCE (150мл). Після завершення додавання суміш перемішували без охолодження протягом 2 годин. Суміш гасили насиченим водяним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100мл) і перемішували протягом 1 години, після чого шари розділяли і водяний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином NaCl (50мл), сушили за допомогою ватної пробки і концентрували. Хроматографія на силікагелі дала масло (6,3г, 61%). (ТСХ 5% EtOAc/гексани відн. подв. 0,10).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (д, J= 80Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,98-6,94 (м, 3H), 3,58 (AB дд, J=14,2Гц, 2H), 3,26 (уш. с, 1H), 3,21 (уш. с, 1H), 3,04 (уш. д, J=10,2Гц, 1H), 2,83 (уш. д, J=10,2Гц, 1H), 2,47 (д, J=10,0Гц, 1H), 2,39 (д, J=10,0Гц, 1H), 2,34 (м, 1H), 1,72 (д, J=10,5Гц, 1H) APCI MS m/e 376,0 [(M+1)<sup>+</sup>].

Д) 10-Бензил-3-феніл-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (Для обговорення дивися: Miyauga, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.)

10-Бензил-3-йод-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (375,3мг, 1,0ммоль), ацетат калію (785мг, 8,0ммоль) і фенілборну кислоту (183мг, 1,5ммоль) змішували в 10/1 EtOH/H<sub>2</sub>O (5мл). Суміш дегазували (3 цикли у вакуумі/N<sub>2</sub>), обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм (0) (57,5мг, 0,05ммоль) і нагрівали до 90°C протягом 18год. Реакційну суміш охолоджували, розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували Et<sub>2</sub>O (3x50мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували для одержання масла (180мг, 55%). (ТСХ 4% EtOAc/гексани Rf 0,18). GCMS m/e 325 (M)<sup>+</sup>.

Е) Гідрохлорид 3-Феніл-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

10-Бензил-3-феніл-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн перетворювали в сполуку, поійменовану в заголовку, використовуючи умови, описані в прикладі 2D. (ТСХ 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) відн. подв. 0,30). (дані для вільної основи)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,15 (8H), 3,17 (уш. с, 1H), 3,01 (м, 2H), 2,93 (д, J=13,0Гц, 1H), 2,72 (дд, J=10,5, 2,5Гц, 1H), 2,63 (дд, J=10,5, 2,5Гц, 1H), 2,41 (м, 1H), 1, 91 (д, J=10,5Гц, 1H). APCI MS m/e 236,2 [(M+1)<sup>+</sup>] (сіль HCl) т.пл. 262-265°C. Анал. Підрах. для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N.HCl. 1/3H<sub>2</sub>O; C, 73,26; H, 6,86; N, 5,19. Виявлено C, 73,50; H, 6,77; N, 5,04.

#### Приклад 45

Гідрохлорид 3-Гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

А) 10-Бензил-3-борнакислота-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн

10-Бензил-3-йод-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (30г, 7,99ммоль) перемішували в безводному ТГФ (40мл) при -78°C під азотом і обробляли додаванням по краплях n-BuLi (3,84мл 2,5М р-ра в гексанах, 9,59ммоль). Через 10 хвилин по краплях добавляли три-ізопропілборат (4,61мл, 20,0ммоль). Через ~1,2год. реакційну суміш виливали в насичений водяний розчин NaHCO<sub>3</sub>, перемішували 5хв., екстрагували EtOAc (3x50мл) і концентрували. Залишок розчиняли в 30% Et<sub>2</sub>O/гексани і екстрагували 1н водяним розчином NaOH (4x50мл). Об'єднаний водяний лужний шар обробляли концентрованою HCl до досягнення рН 8, екстрагували EtOAc (4x25мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і збирали. Хроматографія на силікагелі, елюючи спочатку 3% EtOAc/гексанами для видалення неполярних компонентів і потім 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дає сполуку, поійменовану в заголовку. (ТСХ 25% EtOAc/гексани Rf 0,60).

В) 10-Бензил-3-гідрокси-10-аза-трицикло [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн

10-Бензил-3-борна кислота-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (140мг, 0,48ммоль), розчинений у ТГФ (5мл), обробляли N-окисом N-метилморфоліну (64,5мг, 0,48ммоль) і кип'ятили з зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і хроматографували на силікагелі для одержання продукту. (ТСХ 25% EtOAc/гексани відн. подв. 0,18).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18-7,15 (3H), 7,04 (дд, J=8,0, 7,0Гц, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,75 (д, J=7,0Гц, 1H), 6,59 (дд, J=8,0, 1,0Гц, 1H), 3,53 (уш. с, OH), 3,51 (AB д, J=14,0Гц, 2H), 3,28 (уш. с, 1H), 3,06 (уш. с, 1H), 2,91 (дд, J=8,5, 1,5Гц, 1H), 2,79 (дд, J=8,5, 1,5, 1,5Гц, 1H), 2,42 (д, J=11,0Гц, 1H), 2,39 (д, J=11,0Гц, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,65 (д, J=10,5Гц, 1H). APCI MS m/e 266,5 [(M+1)<sup>+</sup>].

С) Гідрохлорид 3-Гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

10-Бензил-3-гідрокси-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн (160мг, 0,60ммоль) перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за допомогою способів, описаних у прикладі 1D,

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (дд, J=8,0, 7,5Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,51 (уш. с, 1H), 3,33-3,25 (3H), 3,16 (д, J=12,0Гц, 1H), 3,09 (д, J=12,0Гц, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,02 (д, J=11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 175,8 [(M+1)<sup>+</sup>], (сіль HCl) т.пл. 253-255°C.

#### Приклад 46

Гідрохлорид 4,5-Дифтор-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієна

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за допомогою способів, описаних у прикладах 1 і 2, використовуючи в якості вихідної речовини 2,4,5-трифторбромбензол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (т, J=8,5Гц, 2H), 3,48-3,13 (6H), 2,38 (м, 1H), 2,11 (д, J=11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 196,2 [(M+1)<sup>+</sup>] (сіль HCl) т.пл. 301-303°C. Анал. підрах. для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N.HCl. 1/6H<sub>2</sub>O: C, 56,30; H, 5,30; N, 5,97. Виявлено C, 56,66; H, 5,41; N, 5,96.

#### Приклад 47

Гідрохлорид 6-Етил-5-окса-7,13-діазатетрацикло [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєна

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон і пропіонілхлорид перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, слідує процедурам, описаним у прикладі 30 і Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. J. Het. Chem. 1990, 27, 335.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 3,48 (д, J=2,5Гц, 2H), 3,41 (д, J=12,0Гц, 2H), 3,20 (2H), 3,01 (кв., 3=1,5Гц, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,17 (д, J=11,5Гц, 1H), 1,42 (т, J=7,5Гц, 3H). APCI MS m/e 229,2 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### Приклад 48

Гідрохлорид 6-Ізопропіл-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєна

2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон і ізобутирилхлорид перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, слідує процедурам, описаним у

прикладі 47. (ТСХ 25% EtOAc/гексани відн. подв. 0,14).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,65 (2H), 3,49 (уш. с, 2H), 3,41 (д,  $J=12,0\text{Гц}$ , 2H), 3,33-3,19 (3H), 2,45 (м, 1H), 2,18 (д,  $J=11,5\text{Гц}$ , 1H), 1,45 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 6H). APCI MS  $m/e$  243,2  $[(M+1)^+]$ . (сіть HCl) т.пл. 249-251°C.

Приклад 49

Гідрохлорид 6-Бензил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]пентадека-2(10),3,6,8-тетраена 2,2,2-Трифтор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]додека-2(7),3,5-трієн-10-ил)-етанон і феніл-ацетилхлорид перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, слідує процедурам, описаним у прикладі 47.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,63 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,36-7,24 (5H), 4,29 (с, 2H), 3,46 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 2H), 3,39 (д,  $J=12,0\text{Гц}$ , 2H), 3,18 (2H), 2,42 (м, 1H), 2,15 (д,  $J=11,5\text{Гц}$ , 1H). APCI MS  $m/e$  291,2  $[(M+1)^+]$ .