



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74813 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 221/22 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

C07D 513/08 (2006.01)

A61K 31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОНДЕНСОВАНІ З АРИЛОМ АЗАПОЛІЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 2002075792

(22) 08.02.2001

(24) 15.02.2006

(86) РСТ/IB01/00153, 08.02.2001

(31) 09/514,002

(32) 25.02.2000

(33) US

(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

(72) Брукс Пейдж Роунн, US, Коу Джотем
Водсворт, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO, 99/35131, A1, 1999

WO, 99/55680, A1, 1999

WO, 00/44755, A1, 2000

WO, 00/45846, A1, 2000

EP, 0 955 301, A1, 1999

(57) 1. Сполука, вибрана з групи:

6-метил-5-тіа-5-діоксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну чи7-диметиламіно-5-тіа-5-діоксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;(+)5,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2,4(8),9-триєн-6-ону;(+)6-оксо-5-окса-7,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;(+)2-флуор-N-(4-гідрокси-10-
азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-5-іл)-
бензаміду;(+)6-метил-5-оксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
триєну;(+)5-оксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
триєну;(+)6-метил-5-тіа-5-діоксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;(+)7-диметиламіно-5-тіа-5-діоксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;

(+)5-окса-7-метил-6-оксо-7,13-

діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
триєну;(+)1-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-
триєн-4-іл)-1-етанону;(-)5,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека –
2,4(8),9- триєн -6-ону;(-)6-оксо-5-окса-7,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;(-)2-флуор-N-(4-гідрокси-10-
азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-5-іл)-
бензаміду;(-)6-метил-5-оксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
триєну;(-)5-оксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
триєну;(-)6-метил-5-тіа-5-діоксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;(-)7-диметиламіно-5-тіа-5-діоксо-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;(-)5-окса-7-метил-6-оксо-7,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
триєну;(-)1-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-
триєн-4-іл)-1-етанону;
5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
2(11),3,7,9-тетраєн-6-ону;(+)6-метил-5-тіа-7,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8- тетраєну;(+)6-метил-7-пропіл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;(+)7-метил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;

(13) C2

(11) 74813

(19) UA

(+)-6,7-диметил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-7-пропіл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-7-бутил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-6-метил-7-ізобутил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-7-феніл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-6-метил-7-феніл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-7-неопентил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-6-метил-7-неопентил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(+)-5-окса-7,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;
(+)-6-метил-5-окса-7,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;
(+)-7-метил-5-окса-6,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2,4(8),6,9-тетраєну;
(+)-5,8,14-
триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
2(11),3,7,9-тетраєн-6-ону;
(-)-6-метил-5-тіа-7,13-
діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,6,8-тетраєну;
(-)-6-метил-7-пропіл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-7-метил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-6,7-диметил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-7-пропіл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-7-бутил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-6-метил-7-ізобутил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-7-феніл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-6-метил-7-феніл-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)-7-неопентил-5,7,13-
триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
2(10),3,5,8-тетраєну;

(-)6-метил-7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну;
(-)5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну;
(-)6-метил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну;
(-)7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєну;
(-)5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-ону;
4,5-бістрифлуорметил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)4-метил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)4-нітро-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)4-аміно-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)N¹-[10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл]ацетаміду;
(+)4-хлор-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)3-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-5-метил-1,2,4-оксадіазолу;
(+)10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-олу;
(+)N⁴,N⁴-диметил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонаміду;
(+)4-(1-піролідинілсульфоніл)-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)5-флуор-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрилу;
(+)4-етиніл-5-флуор-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)5-етиніл-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрилу;
(+)5-хлор-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрилу;
(+)4-етиніл-5-хлор-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)4-флуор-5-трифлуорметил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)4-хлор-5-трифлуорметил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(+)5-трифлуорметил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрилу;
(+)4-етиніл-5-трифлуорметил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(-)4-метил-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(-)4-нітро-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(-)4-аміно-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;
(-)N¹-[10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл]ацетаміду;
(-)4-хлор-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну;

2. Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, вибраного з групи, що включає запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, гангренозну піодермію, хворобу Крона, синдром подразненого кишечника, спазматичну дистонію, хронічний біль, гострий біль, черевний синдром мальабсорбції, резервуарний ілеїт, звуження судин, тривожність, розлад панічного типу, депресію, біполярний розлад, аутизм, розлади сну, порушення біоритмів, аміотрофний латеральний склероз (АЛС), дисфункцію пізнавальної здатності, гіпертензію, булімію, анорексію, ожиріння, серцеву аритмію, гіперсекрецію шлункової кислоти, виразки, феохромоцитому, прогресивний супрануклеарний параліч, залежності від хімічних речовин та згубні звички; залежності від чи згубні звички до нікотину, тютюнових виробів, спирту, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну; головний біль, мігрень, напад, травматичні пошкодження мозку, примусово-нав'язливий розлад, психоз, хорею Хантингтона, пізню дискінезію, гіперкінезію, дислексію, шизофренію, мультиінфарктне слабоумство, пов'язане з віком зниження пізнавальної здатності, епілепсію, включаючи епілепсію з нетривалою відсутністю свідомості, старече слабоумство типу хвороби Альцгеймера, хворобу Паркінсона, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги та синдром Туретта у ссавця, композиція містить кількість сполуки за п.1, що є ефективною у лікуванні такого стану чи розладу, та фармацевтично прийнятний носій.

3. Композиція за п. 2 для лікування звички до нікотину або вживання тютюну ссавцем, кількість якої є ефективною у послабленні звички до нікотину або допомозі у припиненні чи зменшенні вживання тютюну.

4. Спосіб лікування розладу або стану, вибраного з групи, що включає запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, гангренозну піодермію, хворобу Крона, синдром подразненого кишечника, спазматичну дистонію, хронічний біль, гострий біль, черевний синдром мальабсорбції, резервуарний ілеїт, звуження судин, тривожність, панічний розлад, депресію, біполярний розлад, аутизм, розлади сну, порушення біоритмів, аміотрофний латеральний склероз (АЛС), дисфункцію пізнавальної здатності, гіпертензію, булімію, анорексію, ожиріння, серцеву аритмію, гіперсекрецію шлункової кислоти, виразки, феохромоцитому, прогресивний супрануклеарний параліч, залежності від хімічних речовин та згубні звички; залежності від чи згубні звички до нікотину, тютюнових виробів, спирту, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну; головний біль, мігрень, напад, травматичні пошкодження мозку, примусово-нав'язливий розлад, психоз, хорею Хантингтона, пізню дискінезію, гіперкінезію, дислексію, шизофренію, мультиінфарктне слабоумство, пов'язане з віком зниження пізнавальної здатності, епілепсію, включаючи епілепсію з нетривалою відсутністю свідомості, старече слабоумство типу хвороби Альцгеймера, хворобу Паркінсона, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги та синдром Туретта у ссавця, який полягає в уведенні ссавцю, який потребує такого лікування, кількості сполуки за п.1, що є ефективною у лікуванні такого стану чи розладу.

5. Спосіб за п. 4, призначений для лікування звички до нікотину або вживання тютюну ссавцем, у якому введення сполуки за п.1 є ефективним у послабленні звички до нікотину або допомозі у припиненні чи зменшенні вживання тютюну.

Цей винахід стосується конденсованих з арилом аза-поліциклічних сполук, які визначені точніше нижченаведеною формулою I. Сполуки формули I приєднуються до специфічних стосовно ацетилхоліну регіонів нейронних нікотинових рецепторів та є корисними у модуляції холінергічної функції. Так сполуки є корисними при лікуванні хвороб, що включають запальне захворювання кишківнику (як-то, але без обмеження, виразковий коліт, гангренозна піодермія та хвороба Крона), синдром подразненого кишківнику, спазматичну дистонію, хронічний біль, гострий біль, черевний синдром мальабсорбції, похит, скорочення судин, тривожність, панічність розлад, депресію, біполярний розлад, аутизм, розлади сну, порушення біоритмів, аміотрофний латеральний склероз (АЛС), дисфункцію пізнавальної здатності, гіпертензію, булімію, анорексію, ожерливість, серцеву аритмію, гіперсекрецію шлункової кислоти, виразки, феохромоцитому, прогресивний супрануклеарний параліч, залежності від хімічних речовин та пагубні звички (наприклад, залежності

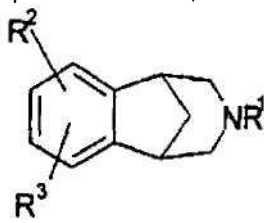
або пагубні звички до нікотину (та/або тютюнових продуктів), спирту, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головний біль, мігрень, припадок, травматичні пошкодження мозку (TBI), примусово-нав'язливий розлад (OCD), психоз, хорею Хантингтона, пізню дискінезію, гіперкінезію, дислексію, шизофренію, мультиінфарктне слабоумство, пов'язане з віком зниження пізнавальної здатності, епілепсію, включаючи епілепсію з нетривалою відсутністю притомності, сенільне слабоумство типу хвороби Альцгеймера (AD), хворобу Паркінсона (PD), гіперактивний розлад з дефіцитом уваги (ADHD) та синдром Туретта.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у комбінації з антидепресантом, як-то, наприклад, трициклічним антидепресантом або антидепресантом, що інгібує вторинне поглинання серотоніну (SRI), для лікування зниження пізнавальної здатності та депресії, асоційованої з AD, PD, припадом, хореєю Хантингтона або травматичними пошкодженнями мозку (TBI); у комбінації з мускарinovими

агоністами для стимуляції центральних мускаринових та нікотинівих рецепторів для лікування, наприклад, АЛС, дисфункції пізнавальної здатності, пов'язаного з віком зниження пізнавальної здатності, AD, PD, припадку, хорей Хантингтона та TBI; у комбінації з нейротропними факторами, як-то NGF для максимізації холінергічного посилення лікування, наприклад, АЛС, дисфункції пізнавальної здатності, пов'язаного з віком зниження пізнавальної здатності, AD, PD припадку, хорей Хантингтона та TBI; або у комбінації з засобами, що уповільнюють або зупиняють AD, як-то поліпшувачі здатності до пізнання, інгібітори амілоїдної агрегації, інгібітори секретази, інгібітори тау-кінази, нейронними антизапальними засобами та естрогено-подібною терапією.

Інші сполуки, що приєднуються до ділянок нейронних нікотинівих рецепторів описані у патентній заявці США 08/963852, яку подано 4 листопада 1997р. Вищезазначена заявка є загалом спорідненою з представленою заявкою та представлена тут як довідка у її повноті.

Цей винахід стосується конденсованих з арилом аза-поліциклічних сполук формули



(II)

R^1 - атом гідрогену, (C_1-C_6) алкіл, неспряжений (C_3-C_6) алкеніл, бензил, $XC(=O)R^{13}$ або $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_4)$ алкіл;

R^2 та R^3 незалежно вибрані з групи, до складу якої входять: атом гідрогену, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, гідроксил, нітрогрупа, аміногрупа, атом галогену, ціаногрупа, $-SO_q(C_1-C_6)$ алкіл, де q - нуль, один або два, (C_1-C_6) алкіламіногрупа, $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміногрупа, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, арил (C_0-C_3) алкіл- або арил (C_0-C_3) алкіл- O -, де вказаний арил вибирають з фенілу та нафтилу, гетероарил (C_0-C_3) алкіл- або гетероарил (C_0-C_3) алкіл- O -, де вказаний гетероарил вибирають з п'яти-семи-членних ароматичних кілець, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атомів кисню, нітрогену та сульфуру; $X^2(C_0-C_6)$ алкіл- та $X^2(C_1-C_6)$ алкокси (C_0-C_6) алкіл-, де X^2 відсутній, або X^2 представляє (C_1-C_6) алкіламіногрупу, $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміногрупу, і де (C_0-C_6) алкіл- або (C_1-C_6) алкокси (C_0-C_6) алкіл- з вказаних $X^2(C_0-C_6)$ алкілу- або $X^2(C_1-C_6)$ алкокси (C_0-C_6) алкілу- містять щонайменше один атом карбону, і де від одного до трьох атомів карбону вказаних (C_0-C_6) алкілу- або (C_1-C_6) алкокси (C_0-C_6) алкілу- можуть, як варіант, бути замінені на атоми кисню, нітрогену або сульфуру, за умови, що будь-які два такі гетероатоми повинні бути розділеними щонайменше двома атомами карбону, а будь-які вказані алкіли з (C_0-C_6) алкілу- або (C_1-C_6) алкокси (C_0-C_6) алкілу- можуть бути, як варіант, заміщеними 2-7 атомами флуору, та, де один атом карбону з кожного алкілу з вказаного

арил (C_0-C_3) алкілу- та вказаного гетероарил (C_0-C_3) алкілу- може, як варіант, бути замінені на атом кисню, нітрогену або сульфуру, і де кожний з вищезазначених арилів та гетероарилів може, як варіант, бути заміщеним одним чи більше замісниками, переважно 0-2 замісниками, незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, як варіант, заміщеного 1-7 атомами флуору, (C_1-C_6) алкокси, як варіант, заміщеного 2-7 атомами флуору, атому галогену (наприклад, хлору, флуору, броду або йоду), (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, гідроксилу, нітрогрупи, ціаногрупи, аміногрупи, (C_1-C_6) алкіламіногрупи, $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміногрупи, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$ та $-XC(=O)R^{13}$.

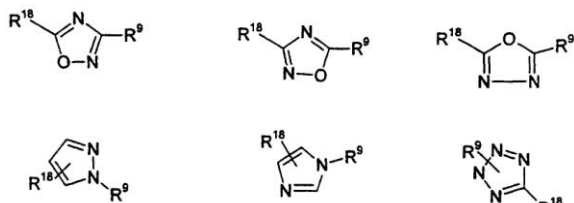
або R^2 та R^3 , разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-7-членне моноциклічне, або 10-14-членне дициклічне карбоциклічне кільце, яке може бути насиченим або ненасиченим, де 1-3 неконденсованих атоми карбону вказаного моноциклічного кільця та 1-5 неконденсованих атомів карбону вказаного дициклічного кільця, що не є частиною бензольного кільця, показаного у формулі I, можуть незалежно, як варіант, бути замінені на атоми кисню, нітрогену та сульфуру, і де вказані моноциклічні та дициклічні кільця можуть, як варіант, бути заміщеними одним чи більше замісниками, переважно 0-2 замісниками для моноциклічного кільця та 0-3 замісниками для дициклічного кільця, які незалежно вибрані з групи, до складу якої входять: (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, де загальне число атомів карбону не перевищує шести, і де будь-яка алкільна частина може, як варіант, бути заміщеною 1-7 атомами флуору; нітрогрупа, оксогрупа, ціаногрупа, атом галогену, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, гідроксил, аміногрупа, (C_1-C_6) алкіламіногрупа, $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміногрупа, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$ та $-XC(=O)R^{13}$.

кожний R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 та R^{13} є незалежно вибраним з атому гідрогену та (C_1-C_6) алкілу, або R^5 та R^6 , чи R^7 та R^8 разом з атомом нітрогену до якого вони приєднані, утворюють піролідинове, піперидинове, морфолінове, азетидинове, піперазинове, $-NH(C_1-C_6)$ алкілпіперазинове, або тіоморфолінове кільце, чи тіоморфолінове кільце, де кільцевий атом сульфуру замінено на сульфоксидну або сульфонову групу; а

кожний X незалежно представляє (C_1-C_6) алкілен;

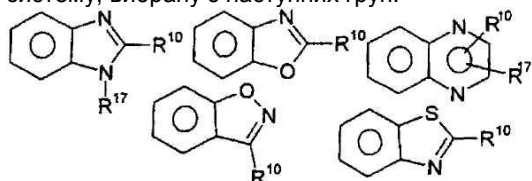
за умови, що: (а) щонайменше один з R^1 , R^2 та R^3 повинен бути відмінним від атому гідрогену та (б), коли R^2 та R^3 - атоми гідрогену, R^1 не може бути атомом гідрогену, (C_1-C_6) алкілом, або неспряженим (C_3-C_6) алкенілом, та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Приклади можливих гетероарилів в рамках позначень R^2 та R^3 є такими: тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піримідил, тіазоліл, тетразоліл, ізотіазоліл, триазоліл, іміда-золіл, тетразоліл, піроліл та наступні групи:



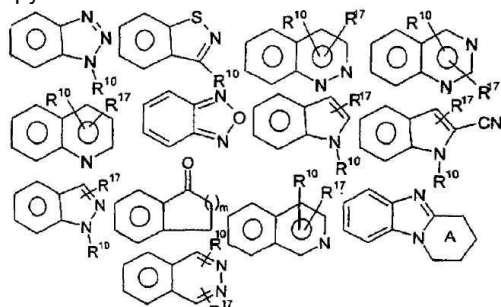
де один з R^9 та R^{18} - атом гідрогену або (C_1-C_6) алкіл, а інший є зв'язком з бензольним кільцем формули I.

Прикладами сполук згідно з винаходом є сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі, де R^2 та R^3 , разом з бензольним кільцем з формули I, утворюють дициклічну кільцеву систему, вибрану з наступних груп:



де R^{10} та R^{17} незалежно вибрані з групи, до складу якої входять: атом гідрогену, (C_1-C_6) алкіл та (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, де загальне число атомів карбону не перевищує шести, і де будь-яка алкільна частина може, як варіант, бути заміщеною 1-7 атомами флуору; нітрогрупа, ціаногрупа, атом галогену, аміногрупа, (C_1-C_6) алкіламіногрупа, $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміногрупа, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$ та $-XC(=O)R^{13}$, феніл та моно-циклічний гетероарил, де вказаний гетероарил є визначеним як визначені R^2 та R^3 у визначенні сполуки вищенаведеної формули I;

Інші втілення цього винаходу стосуються сполуки формули I та її фармацевтично прийнятних солей, де R^2 та R^3 разом з бензольним кільцем з формули I утворюють дициклічну або трициклічну кільцеву систему, вибрану з наступних груп:



де R^{10} та R^{17} визначено вище, а m - нуль, один або два, і де один атом карбону кільця A може, як варіант, бути замінений на атом оксигену або $N(C_1-C_6)$ алкіл.

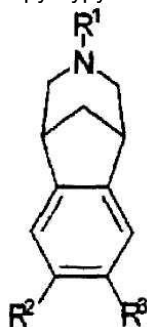
Інші втілення цього винаходу стосуються сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей, де жодний з R^2 чи R^3 не приєднаний до бензольного кільця формули I через атом оксигену.

Інші втілення цього винаходу стосуються сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей, де R^2 та R^3 разом з бензольним кільцем формули I не утворюють дициклічної або

трициклічної кільцевої системи.

Інші втілення цього винаходу стосуються сполук формули I, де один або обидва з R^2 та R^3 представляють $-C(=O)R^{13}$, де R^{13} - (C_1-C_6) алкіл. Наступні втілення цього винаходу стосуються сполук формули I, де один або обидва з R^2 та R^3 представляють $-C(=O)R^{13}$, де R^{13} - (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_3) алкіл, як варіант, заміщений 1-7 атомами флуору. Інші втілення стосуються сполук формули I, де одним з R^2 та R^3 є CF_3 , флуор, ціаногрупа, (C_2-C_6) алкініл або C_2F_5 .

Інші наступні втілення представленого винаходу стосуються сполук формули I, що мають структуру



де R^1 визначено вище; а R^2 та R^3 - атом гідрогену, (C_1-C_6) алкіл, як варіант, заміщений 1-7 атомами флуору; $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкіл, ціаногрупа, гідроксил, нітрогрупа, аміногрупа, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл або атом галогену

за умови, що R^2 та R^3 не можуть обидва бути атомом гідрогену, коли R^1 - атом гідрогену, (C_1-C_6) алкіл або неспряжений (C_3-C_6) алкеніл.

Приклади певних сполук формули I є наступні сполуки, які у випадках, де є центр чи центри асиметрії у молекулі, можуть включати рацемічні суміш або одиничний енантіомер:

5,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),9-триєн-6-он;

6-оксо-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;

2-флуор-N-(4-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-5-іл)-бензамід;

6-метил-5-тіа-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;

6-метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

7-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

6,7-диметил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-

2(10),3,5,8-тетраєн;
 7-бутил-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,5,8-тетраєн;
 6-метил-7-ізобутил-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,5,8-тетраєн;
 7-феніл-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,5,8-тетраєн;
 6-метил-7-феніл-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,5,8-тетраєн;
 7-неопентил-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,5,8-тетраєн;
 6-метил-7-неопентил-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,5,8-тетраєн;
 6,7-диметил-5,8,14-
 триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 5,8,14-
 триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 14-метил-5,8,14-
 триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 5-окса-7,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,6,8-тетраєн;
 6-метил-5-окса-7,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,6,8-тетраєн;
 7-метил-5-окса-6,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2,4(8),6,9-тетраєн;
 4-метил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 N¹-[10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-
 триєн-4-іл]ацетамід;
 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 4,5-дифлуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 4-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 3-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-
 триєн-4-іл)-5-метил-1,2,4-оксодіазол;
 10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-
 триєн-4-ол;
 4,5-дихлор-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 N⁴,N⁴-диметил-10-
 азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-
 сульфонамід;
 4-(1-піролідинілсульфоніл)-10-аза-
 трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн;
 1-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-
 триєн-4-іл)-1-етанон;
 3-трифлуорметил-10-аза-
 трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн;

4-трифлуорметил-10-аза-
 трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн;
 3-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-
 триєн-4-ілціанід;
 4-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-
 2(7),3,5-трієн;
 7-метил-5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 7-етил-5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 8-метил-5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,7,9-тетраєн-6-он;
 6-хлор-5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 6-метокси-5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 6-хлор-10-флуор-5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 5,8,14-
 триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,7,9-тетраєн-6-он;
 6-хлор-3-флуор-5,14-
 діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 та їх фармацевтично прийнятні солі.
 Інші втілення сполуки винаходу включають,
 але без обмеження:
 6-метил-5,7-діоксо-6,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
 триєн;
 6-метил-5-оксо-6,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
 триєн;
 5,7-диметил-6-оксо-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,8-триєн;
 5,7-діоксо-6,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
 триєн;
 5-оксо-6,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-
 триєн;
 6-оксо-5,7,13-
 триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,8-триєн;
 6-метил-5-тіа-5-діоксо-6,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,6,8-тетраєн;
 7-диметиламіно-5-тіа-5-діоксо-6,13-
 діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-
 2(10),3,6,8-тетраєн;
 6,7-діоксо-5,8,14-
 триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-
 2(11),3,9-триєн;
 5,8-диметил-6,7-діоксо-5,8,14-

триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,9-триєн;

5-окса-7-метил-6-оксо-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-триєн;

5-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;

4-етиніл-5-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;

5-етиніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;

5-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;

4-етиніл-5-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;

4-флуор-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;

4-хлор-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;

5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;

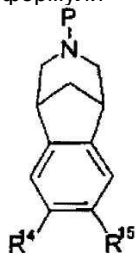
4-етиніл-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;

4,5-біс(трифлуорметил)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;

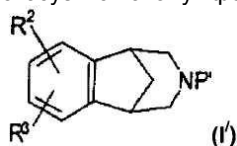
та їх фармацевтично прийнятні солі.

Іншими втіленнями винаходу є гідрохлориди вищевказаних сполук.

Цей винахід також стосується сполуки формули



де P - атом гідрогену, метил, COOR¹⁶, де R¹⁶ - (C₁-C₆)алкіл, аліл, 2,2,2-трихлоретил; -C(=O)NR⁵R⁶, де R⁵ та R⁶ визначені у формулі I вище; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)алкіл, де ал-кільна частина може, як варіант, бути заміщена 1-3 атомами галогенів, переважно 1-3 атомами флуору або хлору; бензил або трет-бутоксикарбоніл (трет-Вос); а R¹⁴ та R¹⁵ незалежно вибрані з групи, до складу якої входять: атом гідрогену, (C₁-C₆)алкіл, як варіант, заміщений 1-7 атомами флуору; -C(=O)(C₁-C₆)алкіл, ціаногрупа, гідроксил, ні-трогрупа, аміногрупа, -O(C₁-C₆)алкіл або галоген; за умови, що R¹⁴ та R¹⁵ не можуть обидва бути атомом гідрогену, коли P - атом гідрогену, (C₁-C₆)алкіл, або неспряжений (C₃-C₆)алкеніл. Так сполуки корисними як інтермедіати у синтезі сполук формули I. Винахід також стосується сполук формули:



де R² та R³ визначені вище; а P' є COOR¹⁶, де R¹⁶ - аліл, 2,2,2-трихлоретил або (C₁-C₆)алкіл; -C(=O)NR⁵R⁶, де R⁵ та R⁶ також визначені вище; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)алкіл, де алкільна частина

може, як варіант, бути заміщена 1-3 атомами галогенів, переважно 1-3 атомами флуору або хлору; бензил, або трет-бутоксикарбоніл.

Якщо не позначене інше, термін "галоген", як тут використано, включає флуор, хлор, бром та йод.

Якщо не позначене інше, термін "алкіл", який тут використано, включає групи з лінійним ланцюгом, а такі, де ряд атомів карбону достатньо великий, групи з розгалуженим та циклічним ланцюгом.

Термін "алкоксил", який тут використано, означає "-О-алкіл" або "алкіл-О-", де "алкіл" визначено вище.

Термін "алкілен", який тут використано, означає алкіл, що має два придатні зв'язувальні місця (тобто, -алкіл-), де "алкіл" визначено вище.

Якщо не позначене інше, термін "один чи більше замісників", який тут використано, стосується числа замісників від одного до максимального числа, можливого на основі числа доступних місць зв'язування.

Термін "лікування", який тут використано, стосується реверсивного, полегшувального, інгібування розвитку або попередження розладу або стану, якого такий термін стосується, або одного чи більше симптомів такого стану або розладу. Термін "лікування", який тут використано, стосується процесу лікування, яке визначено безпосередньо вище.

Сполуки формули I можуть мати оптичні центри, а тому можуть існувати у відмінних енантімерних конфігураціях. Винахід включає усі енантімери, діастереомери та інші стереоізомери таких сполук формули I, а також рацемічні та інші їх суміші.

Особливо, кращі енантімери винаходу включають:

(+)-5,13-

діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),9-триєн-6-он;

(+)-6-оксо-5-окса-7,13-

діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;

(+)-2-флуор-N-(4-гідрокси-10-аза-

трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-5-іл)-бензамід;

(+)-6-метил-5-тіа-7,13-

діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;

(+)-6-метил-7-пропіл-5,7,13-

триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

(+)-7-метил-5,7,13-

триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

(+)-6,7-диметил-5,7,13-

триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

(+)-7-пропіл-5,7,13-

триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

(+)-7-бутил-5,7,13-

триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;

(+)-6-метил-7-ізобутил-5,7,13-

триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (+)-7-феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (+)-6-метил-7-феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (+)-7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (+)-6-метил-7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (+)-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (+)-6-метил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (+)-7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєн;
 (+)-4-метил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-N¹-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)ацетамід;
 (+)-4-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-3-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-5-метил-1,2,4-оксадіазол;
 (+)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-ол;
 (+)-N⁴,N⁴-диметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонамід;
 (+)-4-(1-піролідинілсульфоніл)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-1-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-1-етанон;
 (+)-3-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-4-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-3-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл ціанід;
 (+)-4-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-6-метил-5-оксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-триєн;
 (+)-5-оксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-триєн;
 (+)-6-метил-5-тіа-5-діоксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (+)-7-диметиламіно-5-тіа-5-діоксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;

(+)-5-окса-7-метил-6-оксо-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-триєн;
 (+)-5-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (+)-4-етиніл-5-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-5-етиніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (+)-5-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (+)-4-етиніл-5-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-4-флуор-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-4-хлор-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (+)-4-етиніл-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (+)-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-6-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-7-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-7-етил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-8-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он;
 (+)-6-хлор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-6-метокси-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-6-хлор-10-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (+)-5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он;
 (+)-6-хлор-3-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 та їх фармацевтично прийнятні солі. На додаток, інші кращі енантіомери сполук винаходу включають:
 (-)-5,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),9-триєн-6-он;
 (-)-6-оксо-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (-)-2-флуор-N-(4-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-5-іл)-

бензамід;

(-)-6-метил-5-тіа-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (-)-6-метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-7-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-6,7-диметил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-7-бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-6-метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-7-феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-6-метил-7-феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-6-метил-7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн;
 (-)-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (-)-6-метил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (-)-7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєн;
 (-)-4-метил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-N¹-[10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл]ацетамід;
 (-)-4-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-3-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-5-метил-1,2,4-оксадіазол;
 (-)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-ол;
 (-)-N⁴,N⁴-диметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонамід;
 (-)-4-(1-піролідинілсульфоніл)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-1-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-1-етанол;
 (-)-3-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;

(-)-4-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-3-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл ціанід;
 (-)-4-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-6-метил-5-оксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-триєн;
 (-)-5-оксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-триєн;
 (-)-6-метил-5-тіа-5-діоксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (-)-7-диметиламіно-5-тіа-5-діоксо-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн;
 (-)-5-окса-7-метил-6-оксо-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,8-триєн;
 (-)-5-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (-)-4-етиніл-5-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-5-етиніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (-)-5-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (-)-4-етиніл-5-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-4-флуор-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-4-хлор-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил;
 (-)-4-етиніл-5-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн;
 (-)-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (-)-6-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (-)-7-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (-)-7-етил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (-)-8-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;
 (-)-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он;
 (-)-6-хлор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-пентаєн;
 (-)-6-метокси-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;

(-)-6-хлор-10-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;

(-)-5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он;

(-)-6-хлор-3-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Представлений винахід також стосується усіх радіомічених форм сполук формули I. Кращі радіомічені сполуки формули I є тими, де радіомітки вибирають з ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I та ¹²⁵I. Такі радіомічені сполуки є корисними як знаряддя дослідження та діагностики у дослідженнях метаболізму, як-то дослідженнях фармакокінетики, тощо, та у дослідженнях зв'язування у тварин та людини.

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції для використання для послаблення звички до нікотину або допомоги у припиненні чи зменшенні використання тютюну ссавцем, включаючи людину, композиція включає кількість сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при послабленні звички до нікотину або допомозі у припиненні чи зменшенні використання тютюну, та фармацевтично прийнятний носій.

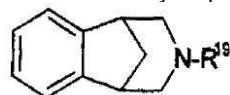
Представлений винахід також стосується способу послаблення звички до нікотину або допомоги у припиненні чи зменшенні використання тютюну ссавцем, включаючи людину, спосіб включає застосування до вказаного ссавця кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при послабленні звички до нікотину або допомозі у припиненні чи зменшенні використання тютюну.

Представлений винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраного з групи, до складу якої входять, що включає запальне захворювання кишківнику (як-то, але без обмеження, виразковий коліт, гангренозна піодермія та хвороба Крона), синдром подразненого кишківнику, спазматичну дистонію, хронічний біль, гострий біль, черевний синдром мальабсорбції, поючит, скорочення судин, тривожність, панічність розлад, депресію, біполярний розлад, аутизм, розлади сну, порушення біоритмів, аміотрофний латеральний склероз (АЛС), дисфункцію пізнавальної здатності, гіпертензію, булімію, анорексію, ожерливість, серцеву аритмію, гіперсекрецію шлункової кислоти, виразки, феохромоцитому, прогресивний супрануклеарний параліч, залежності від хімічних речовин та пагубні звички (наприклад, залежності або пагубні звички до нікотину (та/або тютюнових продуктів), спирту, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головний біль, мігрень, припадок, травматичні пошкодження мозку (TBI), примусово-нав'язливий розлад (OCD), психоз, хорею Хантингтона, пізню дискінезію, гіперкінезію, дислексію, шизофренію, мультіінфарктне слабоумство, пов'язане з віком зниження пізнавальної здатності, епілепсію, включаючи епілепсію з нетривалою відсутністю притомності,

сенільне слабоумство типу хвороби Альцгеймера (AD), хворобу Паркінсона (PD), гіперактивний розлад з дефіцитом уваги (ADHD) та синдром Туретта, спосіб включає застосування до ссавця, що потребує такого лікування, кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при лікуванні такого розладу або стану.

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, вибраного з групи, до складу якої входять, що включає запальне захворювання кишківнику (як-то, але без обмеження, виразковий коліт, гангренозна піодермія та хвороба Крона), синдром подразненого кишківнику, спазматичну дистонію, хронічний біль, гострий біль, черевний синдром мальабсорбції, поючит, скорочення судин, тривожність, панічність розлад, депресію, біполярний розлад, аутизм, розлади сну, порушення біоритмів, аміотрофний латеральний склероз (АЛС), дисфункцію пізнавальної здатності, гіпертензію, булімію, анорексію, ожерливість, серцеву аритмію, гіперсекрецію шлункової кислоти, виразки, феохромоцитому, прогресивний супрануклеарний параліч, залежності від хімічних речовин та пагубні звички (наприклад, залежності або пагубні звички до нікотину (та/або тютюнових продуктів), спирту, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головний біль, мігрень, припадок, травматичні пошкодження мозку (TBI), примусово-нав'язливий розлад (OCD), психоз, хорею Хантингтона, пізню дискінезію, гіперкінезію, дислексію, шизофренію, мультіінфарктне слабоумство, пов'язане з віком зниження пізнавальної здатності, епілепсію, включаючи епілепсію з нетривалою відсутністю притомності, сенільне слабоумство типу хвороби Альцгеймера (AD), хворобу Паркінсона (PD), гіперактивний розлад з дефіцитом уваги (ADHD) та синдром Туретта у ссавця, композиція включає кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій.

Представлений винахід також стосується способу послаблення звички до нікотину або допомоги у припиненні чи зменшенні використання тютюну ссавцем, спосіб включає застосування до вказаного ссавця кількості сполуки, що містить кількість сполуки формули



де R¹⁹ вибирають з групи, до складу якої входять: атом гідрогену, (C₁-C₆)алкіл, або неспряжений (C₃-C₆)алкеніл, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при послабленні звички до нікотину або допомозі у припиненні чи зменшенні використання тютюну.

Представлений винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраного з групи, до складу якої входять, що включає запальне захворювання кишківнику (як-то, але без обмеження, виразковий коліт, гангренозна піодермія та хвороба Крона), синдром подразненого кишківнику, спазматичну дистонію,

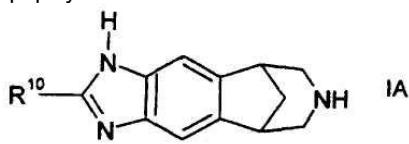
хронічний біль, гострий біль, черевний синдром мальабсорбції, похит, скорочення судин, тривожність, панічність розлад, депресію, біполярний розлад, аутизм, розлади сну, порушення біоритмів, аміотрофний латеральний склероз (АЛС), дисфункцію пізнавальної здатності, гіпертензію, булімію, анорексію, ожерливість, серцеву аритмію, гіперсекрецію шлункової кислоти, виразки, феохромоцитому, прогресивний супрануклеарний параліч, залежності від хімічних речовин та пагубні звички (наприклад, залежності або пагубні звички до нікотину (та/або тютюнових продуктів), спирту, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну), головний біль, мігрень, припадок, травматичні пошкодження мозку (ТБІ), примусово-нав'язливий розлад (ОCD), психоз, хорею Хантингтона, пізню дискінезію, гіперкінезію, дислексію, шизофренію, мультіінфарктне слабоумство, пов'язане з віком зниження пізнавальної здатності, епілепсію, включаючи епілепсію з нетривалою відсутністю притомності, сенільне слабоумство типу хвороби Альцгеймера (AD), хворобу Паркінсона (PD), гіперактивний розлад з дефіцитом уваги (ADHD) та синдром Туретта, спосіб включає застосування до ссавця, що потребує такого лікування, кількості сполуки формули



де R^{19} визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при лікуванні такого розладу або стану.

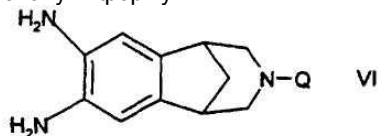
Цей винахід також стосується фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей сполук формули I. Прикладами фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей сполук формули I є солі гідрохлоридної кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, фумарової кислоти, лимонної кислоти, янтарної кислоти, саліцилової кислоти, щавлевої кислоти, гідро-бромідної кислоти, фосфатної кислоти, метансульфонової кислоти, винної кислоти, яблучної кислоти, ди-п-толуілвинної кислот та мигдальної кислоти, а також солі, утворені іншими кислотами, відомими фахівцям для утворення фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей основних сполук. Інші можливі кислотно-адитивні солі є, наприклад, солями, що містять фармацевтично прийнятні аніони, як-то гідройодид, нітрат, сульфат або гідросульфат, фосфат або гідрофосфат, ацетат, лактат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат та памоат (тобто, 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)).

Представлений винахід також стосується способів отримання нових сполук формули I. Винахід стосується способу отримання сполуки формули IA:

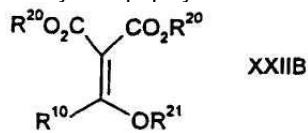


де R^{10} визначено вище, що має етап реакції

сполуки формули VI:



де Q - захисна група атому нітрогену, зі сполукою формули XXII B:

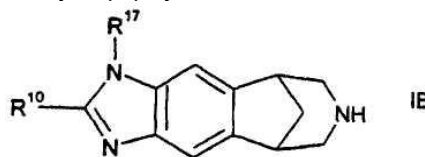


де R^{20} та R^{21} , кожний незалежно, представляють (C_1-C_6) алкіл, а R^{10} визначено вище; та

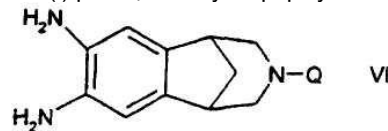
(ii) видалення захисної групи Q.

Захисну групу атому нітрогену Q можна вибрати з придатних груп, відомих фахівцям, включаючи групи $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $COO(C_1-C_6)$ алкіл та $-COOCH_2C_6H_5$. Ці групи можна додавати або видаляти способами, що описано для кожної у T. W. Greene та G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Захисні групи у органічному синтезі) (John Wiley & Sons, New York, 1991). Переважно, захисною групою атому нітрогену Q є трифлуорацетил або трет-бутоксикарбоніл.

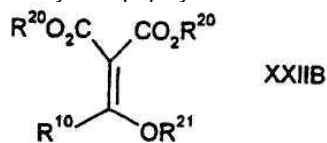
Винахід також стосується способу отримання сполуки формули IB:



де R^{10} та R^{17} визначені вище, що має етапи (i) реакції сполуки формули VI:



де Q - захисна група атому нітрогену, зі сполукою формули XXII B:



де R^{20} та R^{21} , кожний незалежно, представляють (C_1-C_6) алкіл, а R^{10} визначено вище; та

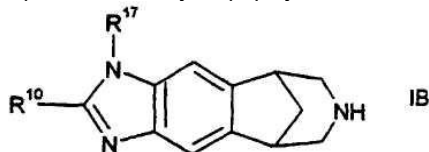
(ii) надання змоги продукту з етапу (i) реагувати зі сполукою формули $R^{17}Z$, де R^{17} визначено вище, а Z - відщеплювана група, у присутності основи;

(iii) видалення захисної групи Q.

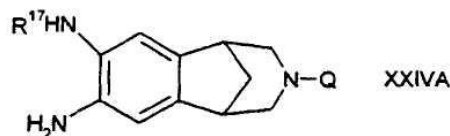
Переважає, за цим способом отримання IB відщеплювану групу вибирають з групи, до складу якої входять: атом галогену, галогенсульфонат, мезилат та тозилат, а основою є гідрид гідроксид або карбонат лужного металу. Переважає, захисною групою Q є трифлуорацетил або трет-бутоксикарбоніл.

Винахід також стосується іншого способу

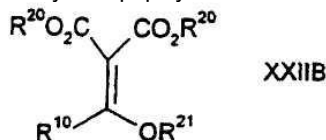
отримання сполуки формули IB:



де R^{10} та R^{17} визначені вище, що має етапи (i) реакції сполуки формули XXIIIA:



де Q - захисна група атому нітрогену, зі сполукою формули XXIIIB:

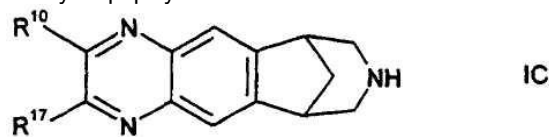


де R^{20} та R^{21} , кожний незалежно, представляють (C_1-C_6) алкіл, а R^{10} визначено вище; та

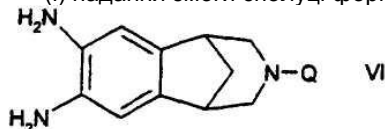
(iii) видалення захисної групи Q.

Переважно, за цим способом отримання IB, захисною групою Q є трифлуорацетил або трет-бутоксикарбоніл.

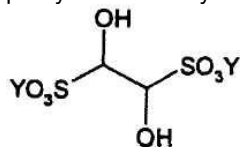
Винахід також стосується способу отримання сполуки формули IC



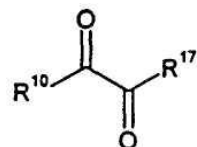
де R^{10} та R^{17} визначено вище, який має етапи (i) надання змоги сполуці формули VI:



де Q - захисна група атому нітрогену, реагувати зі сполукою формули



де Y - катіон лужного металу або лужно-земельного металу; або сполукою формули

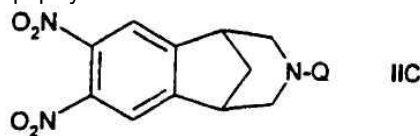


де R^{10} та R^{17} визначено вище; та

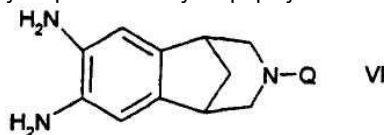
(ii) видалення захисної групи Q.

Захисною групою Q є переважно трифлуорацетатна група або трет-бутоксикарбоніл. Переважно, етап (i) проводять у полярному розчинник, краще, воді, ТГФ, ДМФ, ДМСО, суміші води та будь-чого з ТГФ, ДМФ або ДМСО. На додаток, способи отримання кожної сполуки IA, IB та IC, переважно включають

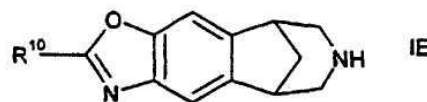
наступний етап відновлення нітрогруп сполук формули IIC:



де Q - захисна група атому нітрогену, для утворення сполуки формули VI

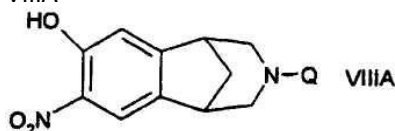


Частіше, відновлення проводять у присутності водню, застосовуючи паладієвий каталізатор. Переважно, захисною групою Q є трифлуорацетил або трет-бутоксикарбоніл. Винахід також стосується способу отримання сполуки формули IE:



де R^{10} визначено вище, що має етапи

(i) відновлення нітрогрупи сполуки формули VIIIA



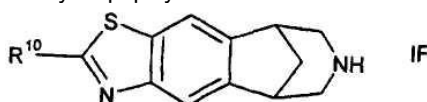
де Q - захисна група атому нітрогену;

(ii) дозвіл амінопродукту реагувати з хлорангідридом формули $R^{10}COCl$ або ангідридом кислоти формули $(R^{10}CO)_2O$, де R^{10} - (C_1-C_6) алкіл, або сполукою формули $R^{10}C((C_1-C_6)алоксил)_3$;

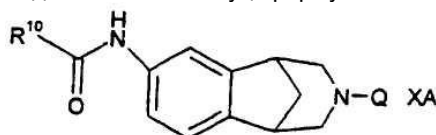
(iii) видалення захисної групи Q.

Переважно, за цим способом отримання IE, відновлення етапу (i) проводять гідруванням з паладієвим або платиновим каталізатором. Переважно, захисною групою Q є трифлуорацетил або трет-бутоксикарбоніл.

Винахід далі стосується способу отримання сполуки формули IF:



де R^{10} визначено вище, спосіб має етапи (i) надання змоги сполуці формули XA:



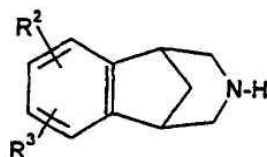
де R^{10} визначено вище, а Q - захисна група атому нітрогену, реагувати з реагентом Лоуссона;

(ii) надання змоги продукту етапу (i) реагувати з фериціанідом калію та гідроксидом натрію;

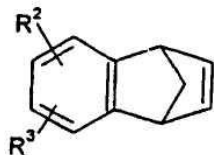
(iii) видалення захисної групи Q.

Переважно, захисною групою Q є трифлуорацетил або трет-бутоксикарбоніл.

Винахід також стосується способу отримання сполуки формули:



де R^2 та R^3 визначені вище, що має етапи
(i) піддавання сполуки формули XXVII:



XXVIII

озонолізу; та

(ii) часткове відновлення утвореного озоніду з етапу (i) до діальдегіду або продукту з еквівалентним станом окиснення;

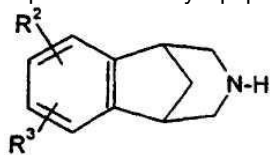
(iii) надання змоги продукту етапу (ii) реагувати з арилметиламіном; та

(iv) видалення арилметилу.

Використовувані умови озонолізу можуть бути будь-якими з відомих фахівцям.

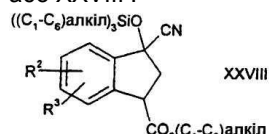
Переважно, умовами озонолізу є озон у метанолі або дихлорметані, переважно метанол. На етапі (ii), відновлення продукту озонолізу або озоніду переважно проводять гідруванням, наприклад, у присутності водню та паладієвого або платинового каталізатору на вугіллі або без нього. Арилметиламін, застосований на етапі (iii), є бензиламіном, 4-метоксибензиламіном або 3,4-диметоксибензиламіном, переважно бензиламіном, переважно його додають у присутності кислотного каталізатору, переважно мурашиної кислоти. Видалення арилметилу на етапі (iv) переважно проводять реакцією гідрування, наприклад, у присутності водню та паладієвого або платинового каталізатору на вугіллі або без нього та у присутності кислотного каталізатору.

Винахід також стосується нового способу отримання сполук формули

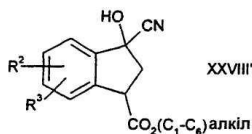


і включає етапи

(i) гідрування сполуки, що має формулу XXVIII або XXVIII':



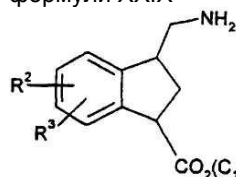
XXVIII'



XXVIII''

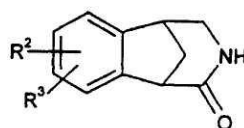
де R^2 та R^3 визначені вище;

(ii) циклізування аміно-естерної сполуки формули XXIX



XXIX

отриманої на етапі (i), для утворення сполуки формули XXX з кільцем лактаму,



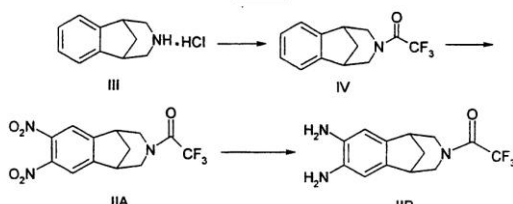
та

(iii) відновлення карбонільної групи.

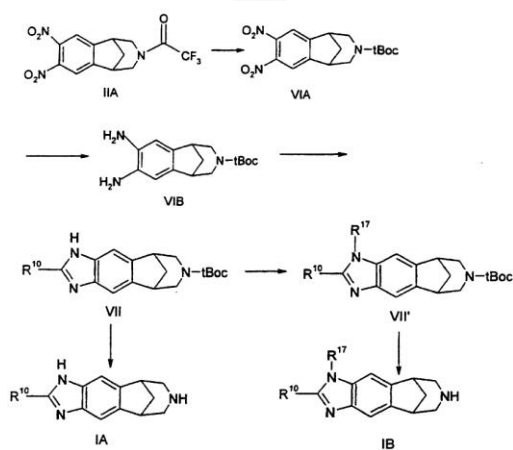
Кращим вихідним матеріалом на етапі (i) є триметилсилоксильна сполука. Гідрування на етапі (i) переважно проводять з паладієвим або платиновим каталізатором під газуватим воднем, переважно у присутності кислотного каталізатору. Утворення лактаму на етапі (ii) переважно проводять у присутності основи, переважно алкоксикалідної сполуки у неводному протонному розчиннику, частіше трет-бутоксиду натрію у метанолі. Відновлення на етапі (iii) переважно проводять у присутності боран-тетрагідрофуранового комплексу, диборану, боран-диметилсульфідного комплексу, алюмогідриду літію або комбінації борогідриду натрію та трифлуоридом бору, частіше комбінації борогідриду натрію та трифлуориду бору.

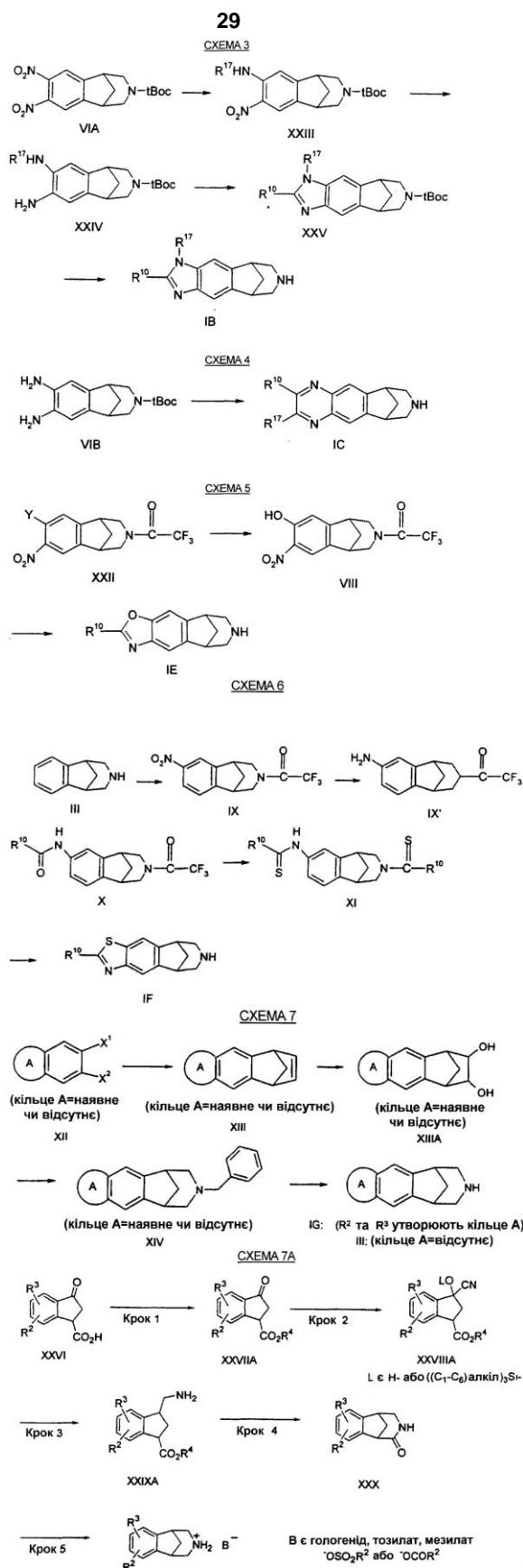
Окрім визначеного інакше, R^1 - R^{19} , m, P та P' і структурна формула I у схемах реакцій та обговоренні, що нижченаведено, визначені вище. Схеми 1-10, що нижченаведено, ілюструють способи синтезу сполук формули I.

CXEMA 1

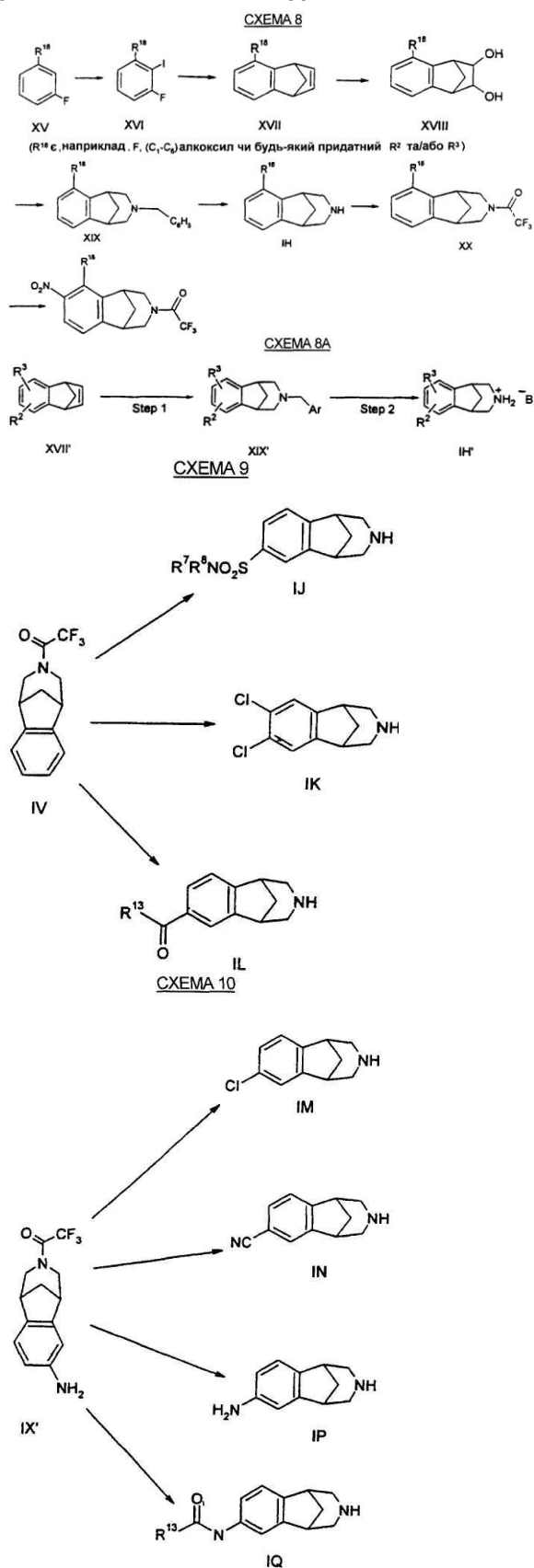


CXEMA 2





G': де R² та R³ утворюють кільце A (див. Схему 7)
III': де R² та R³ не утворюють кільце A



Згідно зі схемою 1, вихідний матеріал формули III реагує з трифлуороцтовим ангідридом у присутності піридину для утворення сполуки формули IV. Цю реакцію звичайно проводять у метилєнхлориді при температурі приблизно від

0°C до кімнатної температури. Інші способи утворення трифлуорацетатних захисних груп, що можна використовувати, відомі фахівцями.

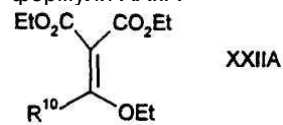
Сполуку формули IV далі перетворюють у динітропохідне формули IIA наступним способом. Сполуку формули IV додають до суміші 4 чи більше еквівалентів трифлуорметансульфонової кислоти ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$) та 2-3 еквівалентів нітратної кислоти, у хлорованому вуглеводневому розчиннику, як-то хлороформ, дихлоретан (ДХЕ) або метиленхлорид. Утвореній суміші дають реагувати протягом приблизно 5-24 годин. Обидві вищезазначені реакції звичайно проводять при температурі в межах приблизно від -78°C до 0°C протягом приблизно 2 годин, далі дають нагрітись до кімнатної температури протягом залишкового часу.

Відновлення сполуки формули IIA, використовуючи способи, добре відомі фахівцям, дає сполуку формули IIB. Цього відновлення можна досягти, наприклад, використовуючи водень та паладійовий каталізатор, як-то гідроксид паладію або активний паладій на вугіллі та перебігом реакції у метанолі приблизно при кімнатній температурі. Етапи схеми 1 можна також проводити з нітроген-захисною групою, відмінною від трифлуорацетилю, що можуть визначити фахівці. Інші придатні захисні групи атомів нітрогену, що можна використовувати у вищезазначеному способі, включають $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$ та $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Ці групи можна додавати або видаляти способами, що описано для кожної у T. W. Greene та G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Захисні групи у органічному синтезі) [John Wiley & Sons, New York, 1991].

Згідно зі схемою 2, сполуку формули IIA перетворюють у відповідну сполуку, де трифлуорацетильна захисна група замінена на захисну групу трет-Вос (VIA), реакцією її спершу з гідроксидом або карбонатом лужного металу або лужно-земельного металу (або амонію), далі реакцією виділеного продукту вищезазначеної реакції з ди-трет-бутилдикарбонатом. Хоча у цьому випадку використовують трет-Вос, можна використовувати інші прийнятні нітроген-захисні групи, відомі фахівцям. Реакцію з гідроксидом або карбонатом лужного металу або лужно-земельного металу (або амонію) звичайно проводять у водному спирті, діоксані або тетрагідрофурані (ТГФ) при температурі приблизно від кімнатної температури до 70°C, переважно приблизно при 70°C, протягом приблизно 1-24 годин. Реакцію виділеного незахищеного аміну або кислотнo-адитивної солі такого аміну з вищезазначеної реакції з ди-трет-бутилдикарбонатом переважно проводять у розчиннику, як-то ТГФ, діоксан або метиленхлорид при температурі приблизно від 0°C до кімнатної температури. Цю реакцію можна або ні проводити у присутності основи. Коли реагент є сіллю аміну, використання основи є кращим. Утворену сполуку формули VIA можна перетворити у відповідне діамінопохідне формули VIB, використовуючи спосіб, описаний вище для перетворення динітросполуки формули IIA у відповідну діамі-

носполуку формули IIB, або інші звичайно використовувані способи відновлення нітрогрупи, відомі фахівцям, наприклад, опосередковане цинком, оловом, або залізом відновлення, тощо.

Перетворення сполуки формули VIB у потрібну сполуку формули VII можна досягти реакцією сполуки формули VIB зі сполукою формули XXIIA



де R^{10} - атом гідрогену, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-7 атомами флуору, арил- $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкіл, де вказаний арил вибирають з фенілу та нафтілу, або гетероарил- $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкіл, де вказаний гетероарил вибирають з п'яти-семи-членних ароматичних кілець, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та сульфору, і де кожний з вищезазначених арилів та гетероарилів може, як варіант, бути заміщений одним чи більше замісниками, переважно 0-2 замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-7 атомами флуору, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксил, як варіант, заміщений 1-7 атомами флуору, та ціаногрупа. Кращим розчинником для цієї реакції є суміш 10:1 етанол/оцтова кислота. Температура реакції може бути в межах приблизно від 40°C до 100°C, а переважно приблизно 60°C. Інші прийнятні розчинники включають оцтову кислоту, етанол та ізопропанол.

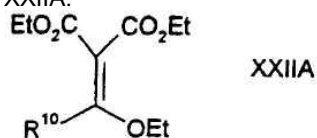
Альтернативні способи отримання сполук формули VII сполуки формули VIB описані Segeth et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34.1897.

Видалення захисної групи трет-Вос зі сполуки формули VII дає відповідну сполуку формули IA. Захисну групу можна видалити, використовуючи способи, добре відомі фахівцям. Наприклад, сполуку формули VII можна обробляти безводною кислотою, як-то гідрохлоридною кислотою, гідробромідною кислотою, метансульфоновою кислотою, або трифлуороцтовою кислотою, переважно гідрохлоридною кислотою у етилацетаті, при температурі приблизно від 0°C до 100°C, переважно від приблизно кімнатної температури до 70°C, протягом приблизно 1-24 годин.

Сполуку формули VII можна перетворити у відповідну сполуку формули IB її реакцією зі сполукою формули R^{17}Z , де R^{17} визначено як визначений вище R^{10} , а Z - відщеплювана група, як-то галоген або сульфонат (наприклад, хлор, бром, мезилат або тозилат), у присутності основи, як-то гідрид, гідроксид або карбонат лужного металу, переважно гідроксид калію, у полярному розчиннику, як-то вода, диметилсульфоксид (ДМСО), ТГФ або ДМФ, переважно суміш ДМСО та води, далі видаленням захисної групи, як описано вище. Реакцію з R^{17}Z звичайно проводять при температурі приблизно від кімнатної температури до 100°C, переважно приблизно при 50°C, протягом приблизно 5 годин.

Схема 3 ілюструє альтернативний спосіб отримання сполуки формули IB зі сполуки

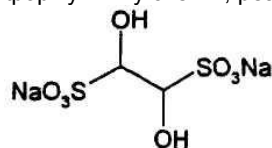
формули VIA. Цей спосіб є кращим способом утворення сполуки формули IB, де R^{17} є об'ємною групою, як-то група, що містить арил або гетероарил, або, коли R^{17} не може бути приєднаним, як це ілюстровано у схемі 2, реакцією алкілювання або способами заміщення арилу. Згідно зі схемою 3, сполука формули VIA реагує з прийнятною сполукою формули $R^{17}NH_2$ у полярному розчиннику, як-то ТГФ, ДМФ або ДМСО, переважно ТГФ, при температурі приблизно від кімнатної температури до $100^\circ C$, переважно при температурі кипіння під зворотним холодильником, протягом приблизно 4-18 годин. Утворену сполуку формули XXIII далі перетворюють у відповідну сполуку формули XXIV відновленням нітрогрупи до аміногрупи, використовуючи способи, добре відомі фахівцям. Такі способи стосуються вищезазначених способів перетворення сполуки формули IIA у сполуку формули IIB у схемі 1 та наведені у експериментальних прикладах 12B та 18B. Замкнення до імідазольного кільця для утворення відповідної сполуки формули XXV можна далі досягти реакцією сполуки формули XXIV з вищезазначеної реакції зі сполукою формули XXIIA:



де R^{10} визначають вище, як описано вище для перетворення сполуки формули VIB у ті формули VII.

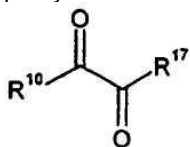
Видалення захисної групи зі сполуки формули XXV дає відповідну сполуку формули IB. Цього можна досягти, використовуючи способи, добре відомі у рівні техніки, наприклад, як описано вище для отримання сполуки формули IA з відповідної сполуки формули VII.

Схем 4 ілюструє спосіб отримання сполуки формули 1C, де R^{10} та R^{17} визначено вище. Згідно зі схемою 4, сполук формули VIB, або аналогічно формул IIB у схемі 1, реагує зі сполукою формули



(адукт гідросульфату натрію з етандіоном) у воді або іншому полярному розчиннику, як-то ТГФ, ДМФ або ДМСО, переважно суміші води та змішаного з водою розчиннику, як-то ТГФ, протягом приблизно 1-4 годин. Температура реакції може бути в межах приблизно від $40^\circ C$ до $100^\circ C$, і є переважно приблизно температурою кипіння під зворотним холодильником.

Альтернативно, сполука формули VIB може реагувати зі сполукою формули



(реакція подвійної конденсації) у полярному

розчиннику, як-то ТГФ, вода, або оцтова кислота, переважно суміш води та ТГФ. Цю реакцію звичайно проводять при температурі приблизно від $40^\circ C$ до $100^\circ C$, переважно при температурі кипіння під зворотним холодильником, протягом приблизно 2-4 годин. Потрібний хіноксолін формули 1C можна далі утворити зняттям захисту зі сполуки, утвореної у вищезазначеній реакції, використовуючи спосіб, описаний вище для перетворення сполуки формули VII у сполуку формули IA. Альтернативно, за цим способом замість сполуки VIB у схемі 4 аналогічно можна використовувати сполуку IIB зі схеми 1 для зняття захисту/повторного захисту як показано у схемі 2 (тобто, способом перетворення IIA у VIA) для досягання в кінцевому рахунку сполуки 1C. Взагалі, альтернативні групи захисту атому нітрогену є однаково прийнятними для способу зі схеми 4.

Схема 5 ілюструє спосіб отримання сполуки формули I, де R^2 та R^3 , разом з бензольним кільцем, до якого вони приєднані, утворюють бензоксазольну кільцеву систему. Така сполука, де R^1 - атом гідрогену, визначена у схемі 5 хімічною формулою IE.

Згідно зі схемою 5 сполука формули XXII, де Y - нітрогрупа, атом галогену, трифлуорметансульфонат або сіль діазонію реагує з ацетатом калію або іншим карбоксилатом лужного металу або лужно-земельного металу у розчиннику, як-то диметилсульфоксид (ДМСО), ДМФ або ацетонітрил, переважно ДМСО. Цій реакції дають звичайно перебігати протягом приблизно 12-24 годин. Прийнятні температурні межі реакції складають приблизно від $70^\circ C$ до $140^\circ C$. Приблизно $100^\circ C$ є кращими.

Вищенаведена реакція дає сполуку формули VIII, яку можна далі перетворити у потрібну сполуку, що має формулу IE наступним способом. По-перше, сполуку формули VIII відновлюють реакцією з воднем та паладієм або платиновим каталізатором, як-то гідроксид паладію у метанолі, при температурі приблизно від $0^\circ C$ до $70^\circ C$, переважно приблизно при кімнатній температурі, для утворення відповідного амінопохідного. Продукт цієї реакції далі реагує з хлорангідридом формули $R^{10}COCl$ або ангідридом кислоти формули $(R^{10}CO)_2O$, де R^{10} - (C_1-C_6) алкіл, або сполука формули $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, у прийнятному інертному розчиннику, як-то декалін, хлорбензол або ксилоли. Суміш ксилолів є кращою. Цю реакцію звичайно проводять при температурі приблизно $120-150^\circ C$, переважно приблизно при $140^\circ C$. Коли використовують як реагент $R^{10}COCl$, його краще додавати до стехіометричної кількості триетиламіну (TEA) або іншого органічного третинного аміну як основи та каталітичної кількості піридинію п-толуолсульфонові кислоти або п-толуолсульфонату піридинію (PPT) у реакційній суміші. Коли використовують як реагент $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, його краще додавати до каталітичної кількості PPT у реакційній суміші.

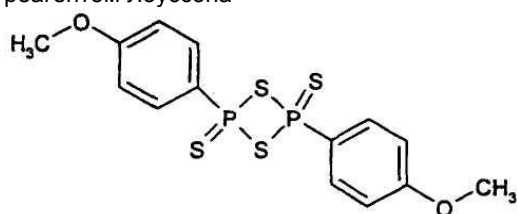
Видалення трифлуорацетильної захисної групи атому нітрогену дає потрібну сполуку формули IE. Цього можна досягти, використовуючи способи, добре відомі фахівцям,

наприклад, реакцією захищеної сполуки з розчином у нижчому алканолі та воді гідроксиду або карбонату лужного металу або лужно-земельного металу (або амонію), водним карбонатом натрію, при температурі приблизно від 50°C до 100°C, переважно приблизно при 70°C, протягом приблизно 2-6 годин.

Схема 6 ілюструє отримання сполуки формули I, де R^1 - атом гідрогену, а R^2 та R^3 разом з бензольним кільцем, до якого вони приєднані, утворюють бензотіазольну кільцеву систему. Згідно зі схемою 6, сполук формули III реагує з трифлуороцтовим ангідридом для утворення відповідної сполуки, де кільцевий атом нітрогену є захищеним трифлуорацетилем, а утворена нітроген-захищена сполука далі реагує з двома еквівалентами трифлуорметансульфонового ангідриду та одним еквівалентом нітратної кислоти для утворення відповідної сполуки формули IX, де на бензольному кільці є одиничний нітрозамісник. Реакцію з трифлуороцтовою кислотою звичайно проводять у присутності піридину. Обидві вищенаведені реакції звичайно проводять у реакційно-інертному розчиннику, як-то а хлорований вуглеводневий розчинник, переважно метиленхлорид, при температурі приблизно від 0°C до кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі.

Вищенаведені перетворення можна також виконати, використовуючи інші способи нітрування, відомі фахівцям. Відновлення нітрогрупи до аміногрупи можна досягти як описано вище з одержанням сполуки формули IX'.

Сполука формули IX' далі реагує з галогенангідридом або ангідридом карбонової кислоти формули $R^{10}COX$ або $(R^{10}CO)_2O$, де X представляє атом галогену, а R^{10} - атом гідрогену або (C_1-C_6) алкіл, та піридином, TEA або іншим третинним аміном, як основою, для утворення сполуки формули X, яку можна далі перетворити у потрібну сполуку, що має формулу XI, її реакцією з реагентом Лоуссона



Реакцію з $R^{10}COX$, де X представляє атом галогену, або $(R^{10}CO)_2O$ звичайно проводять при температурі приблизно від 0°C приблизно до кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі. Реакцію з реагентом Лоуссона звичайно проводять у реакційно-інертному розчиннику, як-то бензолі або толуолі, переважно толуолі, при температурі приблизно від кімнатної температури до температур кипіння під зворотним холодильником реакційну суміш, переважно приблизно при температурі кипіння під зворотним холодильником.

Замкнення до бензотіазольного кільця та зняття захисту з атому нітрогену для утворення потрібної сполуки формули 1F, можна досягти реакцією сполуки формули XI з фе-риціанідом

калію та гідроксидом натрію у суміш води та метанолу, $(NaOH/H_2O/CH_3OH)$, при температурі приблизно від 50°C до 70°C, переважно приблизно при 60°C, протягом приблизно 15 годин.

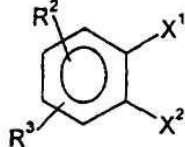
Схема 7 ілюструє спосіб отримання сполуки формули III, яку використовують як вихідний матеріал для способу зі схеми 1, або сполуки формули IG, де R^2 та R^3 утворюють кільце (помічене як "A" у схемі), що визначено вище визначенні сполук формули I. Згідно зі схемою 7, сполука формули XII, де X^1 та X^2 незалежно вибрані з групи, до складу якої входять: хлор, флуор, бром та йод, але де щонайменше один з X^1 та X^2 є Br- або I-, реагує з цикlopentадієном у присутності металевого магнію, у ТГФ, діоксані або іншому етерному розчиннику, при температурі приблизно від 40°C до 100°C, переважно приблизно при температурі кипіння під зворотним холодильником, для утворення сполуки формули XIII. Реакція утвореної сполуки формули XIII з N-метилморфолін-N-оксидом (NMO) та тетраоксидом осмію у ацетоні приблизно при кімнатній температурі дає відповідну сполуку формули XIIIa.

Сполуку, що має формулу XIIIa далі перетворюють у відповідну сполуку формули XIV, використовуючи наступний спосіб. По-перше, сполука формули XIIIa реагує з періодатом натрію у суміші хлорованого вуглеводню, переважно дихлоретану (ДХЕ) та води, або з тетраацетатом свинцю у хлорованому вуглеводневому розчиннику, при температурі приблизно від 0°C до приблизно кімнатної температури, для створення діалдегіду або глікального інтермедіату. Продукт цієї реакції далі реагує з бензиламіном та триацетокси-борогидридом натрію у хлорованому вуглеводневому розчиннику при температурі приблизно від 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі, для утворення потрібної сполуки формули XIV. Видалення бензилу зі сполуки формули XIV дає сполуку формули III (коли кільця A нема) або IG, (коли кільця A є). Цього можна досягти, використовуючи способи, добре відомі фахівцям, наприклад, як варіант, реакцією вільної основ з одним еквівалентом кислоти, наприклад, гідрохлоридної кислот, (для утворення відповідної кислотної-адитивної солі), з наступним гідруванням з гідроксидом паладію у метанолі приблизно при кімнатній температурі.

На етапі відновного амінування, що описано вище у цьому описі як альтернативи бензиламіну можна також використовувати аміак, гідроксиламін, алкоксиламіни, метиламін, аліламін та заміщені бензиламіни (наприклад, дифенілметиламін та 2- та 4-алкоксил-заміщені бензиламіни). Їх можна використовувати як вільну основи, або як їх солі, переважно їх ацетати, і можна далі видалити способами, що описано для кожного у T. W. Greene та G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Захисні групи у органічному синтезі) (John Wiley & Sons, New York 1991).

Спосіб зі схеми 7 можна також використовувати для отримання сполуки формули I, де R^2 та R^3 не утворюють кільця і не є обидва

атомом гідрогену, заміною вихідного матеріалу формули XII прийнятною сполукою, що має формулу XII.



XII'

Альтернативно, сполуку формули XIII можна перетворити способами, що описано нижче та у схемі 8, у сполуки формули XIV або формули IG чи формули III.

Альтернативний спосіб отримання сполуки формули III', або, за прийнятністю, IG', ілюстрований у схемі 7A. Цей спосіб можна застосовувати для продукування сполуки формули I, де R¹ - атом гідрогену, а R² та R³ визначено вище, за винятком випадку, коли R² та R³ представляють гідроксил, аміногрупу, (C₁-C₆)алкіламіногрупу, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупу - C(=O)R¹³, або -(C₁-C₆)алкілен-C(=O)R¹³.

Згідно зі схемою 7A, кроком 1 є естерифікація карбонової кислоти. Карбонову кислоту формули XXVI обробляють кислотою Льюїса як каталізатором, як-то трифлуорид бору, або з кислотою як каталізатором, як-то сульфатна кислота, гідрохлоридна кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, трифлуороцтова кислота, або гідробромідна кислота, переважно сульфатна кислота, у спиртовому розчиннику, як-то метанол, етанол, пропанол, бутанол, пентанол, або гексанол, переважно метанол, при температурі між 25 та 120°C, переважно 65°C, протягом періоду 30 хвилин-24 годин, переважно 4 годин, отримавши сполуку формули XXVIIA.

Кроком 2 схеми 7A є утворення ціаногідрину. Кетон формули XXVIIA обробляють кислотою Льюїса як каталізатором, як-то йодидом цинку, трифлатом цинку, триметилсилілт-рифлатом, триметилсилілійодидом, хлоридом алюмінію, хлоридом стануму (II), або триметилалюмінієм, переважно йодидом цинку, або ціанідом калію як каталізатором та 18-краун-6-етером і триметилсиліліціанідом, у розчиннику, як-то ацетонітрил, толуол, метиленхлорид, етилацетат, ізопропілацетат, метил-трет-бутиловий етер, або тетрагідрофуран, переважно суміш ацетонітрилу та толуолу, при температурі між 0 та 100°C, переважно при 50°C, протягом періоду часу 1-24 годин, переважно 5 годин, отримавши сполуку формули XXVIII.

Кроком 3 схеми 7A є реакцією гідрування. Нітрил формули XXVIII обробляють з кислотою як каталізатором, як-то п-толуолсульфоною кислотою, метансульфоною кислотою, гідрохлоридною кислотою, сульфатною кислотою, фосфатною кислотою, або трифлуороцтовою кислотою, переважно п-толуолсульфоною кислотою та паладієвим каталізатором, як-то паладій на вугіллі або гідроксид паладію на вугіллі, переважно гідроксид паладію на вугіллі, у розчиннику, як-то метанол, етанол, ізопропанол, бутанол, пропанол, етилацетат, ізопропілацетат, або толуол, переважно метанол, при тиску водню

15-100фунт/кв.дюйм, переважно 50фунт/кв.дюйм, протягом періоду часу 2-72 годин, переважно 24 годин, отримавши сполуку формули XXIXA.

Кроком 4 схеми 7A є утворення амідів. Амін формули XXIXA обробляють основою, як-то трет-бутоксид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, гідроксид натрію, трет-бутоксид калію, метоксид калію, етоксид калію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, гідрид натрію, триетиламін, метилімідазол, лутидин, піридин, метилморфолін, етилморфолін, або діізопропілетиламін, переважно трет-бутоксид натрію, у розчиннику, як-то метанол, етанол, ізопропанол, етилацетат, ацетонітрил або толуол, переважно метанол, при температурі між 0 та 120°C, переважно 65°C, протягом періоду часу між 30 хвилин та 72 годин, переважно 2 годин, отримавши сполуку формули XXX.

Кроком 5 схеми 7A є відновлення амідів. Амід формули XXX обробляють відновником, як-то боран-тетрагідрофурановий комплекс, диборан, боран-диметилсульфідний комплекс, алюмогідрид літію, або комбінація борогідриду натрію та трифлуориду бору, переважно комбінація борогідриду натрію та трифлуориду бору, у розчиннику, як-то тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан, 1,2-діетоксіетан, діізопропіловий етер, 1,4-діоксан, або метил-трет-бутиловий етер, переважно тетрагідрофуран, при температурі між 0 та 80°C, переважно 50°C, протягом періоду часу між 1 та 24 годинами, переважно 5 годин. Продукт виділяють кристалізацією як сіль кислоти, як-то п-толуолсульфонової кислоти, метансульфонової кислоти, гідрохлоридної кислоти, щавлевої кислоти, лимонної кислоти або оцтової кислоти, переважно п-толуолсульфонової кислоти, у розчиннику, як-то ізопропанол, гексан, ацетон, етилацетат, метилетилкетон, або толуол, переважно ізопропанол, отримавши сіль сполуки формули IG або III.

Схеми 8, 9 та 10 ілюструють способи отримання сполуки формули I, де R¹ - атом гідрогену, а R² та R³ представляють варіанти відмінних замісників, що визначені вище, але не утворюють кільця.

Схема 8 ілюструє варіант способу, показаного у схемі 7, який можна використовувати для утворення сполуки, ідентичної сполуці формули III окрім того, що бензольне кільце є заміщеним флуором, алкоксилем або будь-як іншим придатним R² та/або R³ (R¹⁸ у схемі 8). Ця сполука позначена у схемі 8 як хімічна структура 1H. Згідно зі схемою 8, де, наприклад, R¹⁸ - F, 1,3-дифлуорбензол реагує з сильною основою, як-то діалкіламіном або алкілом (або арилом) лужного металу у етерному розчиннику, як-то етиловий етер або ТГФ, при температурі нижче -50°C, а потім реакцію гасять йодом або N-йодсукцинімідом для утворення 1,3-дифлуор-2-йодбензолу. Сполуку 1,3-дифлуор-2-йодбензол (структурна формула XVI у схемі 8) далі перетворюють у сполуку формули 1H серією реакцій (представлених у схемі 8 як XV1→XV11→XV111→XIX→1H), що аналогічна серії реакцій, описаних вище та ілюстрованих у схемі 7 або схемі 8A для перетворення сполуки формули XIII у сполуку

формули IG або III. Перетворення сполуки формули XVI у сполуку формули XVII можна також досягти обробкою суміші сполуки формули XVI та циклопентадієну алкіллітієм, переважно н-бутиллітієм, у інертному вуглеводневому розчиннику, як-то петролейний ефір, толуол або метилциклогексан, при температурі приблизно від -20°C до кімнатної температури, переважно приблизно при 0°C . Цей спосіб такий же ефективний, як перетворення, яке представлено у схемі 7 з наявною групою R^{18} або без неї.

Сполуку формули 1H можна далі перетворити у відповідне нітроген-захисне похідне формули XX, використовуючи способи, описані вище для синтезу сполуки формули IV у схемі 1. Нітрування сполуки формули XX, використовуючи описаний вище спосіб отримання сполуки формули IX у схемі 6, дає сполуку формули XXI, де бензольне кільце є заміненим атомом фтору та нітрогрупою, алкоксилем та нітрогрупою, або замісником R^{18} та нітрогрупою. Сполуку формули XXI можна використовувати для утворення варіанту сполуки формули I, де одним з R^2 та R^3 є флуор, використовуючи способи, що добре відомі фахівцям, наприклад, спершу перетворенням нітрогрупи до аміногрупи, перетворенням аміногрупи у варіант іншого замісника, як ілюстровано у схемі 10, далі видалення захисної групи атому нітрогену. Сполука формули XXI діє як регіоізомерний функціональний еквівалент сполук, що мають формули IIA, VIA та XXII у, що атом фтору формули XXI реагує подібно до нітрогрупи та групи Y формул IIA, VIA та XXII, а тому її можна піддавати дії тієї ж серії реакцій як ті, що описані вище для останніх трьох сполук, забезпечуючи альтернативний спосіб отримання продуктів таких реакцій. Подібно, алкоксил формули XXI (R^{18} = алкоксил) можна перетворити у гідроксил до або після введення нітрогрупи, далі перетворити у ізомерні продукти, як описано вище. Також, трифлуорметансульфонатний естер такого гідроксипохідного може діяти як група Y, як описано.

Отримання сполук формули I, де R^2 = $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$ або арил, де арил визначено вище для формули I, а R^3 - H або один з інших замісників, описаних вище у описі формули I, можна отримати, як описано вище та ілюстровано у схемі 8, заміщенням одного атомів фтору сполуки формули XV $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілом}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілом}$ або арилом, відповідно.

Схема 8A ілюструє альтернативний спосіб отримання сполуки формули I, де R^2 та R^3 визначено вище, за винятком $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенілу}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкінілу}$ або нітрогрупи (позначено як 1H'). Кроком 1 схеми 8A є окиснення, а потім відновне амінування. Бензонорборнадієнове похідне формули XVII' спершу обробляють озоном до появи блакитного кольору розчину при температурі між 0°C та -78°C , переважно -78°C , у розчиннику, як-то метанол, або дихлорметан, переважно метанол. Утворений озонід відновлюють гідруванням при температурі між -78°C та кімнатною температурою, переважно між 0°C та кімнатною температурою, з паладієвим або платиновим каталізатором, як-то оксид платини,

платина на вугіллі, паладій на вугіллі, або гідроксид паладію на вугіллі, переважно 5% платина на вугіллі, протягом періоду часу між 5 хвилин та 6 годин, переважно 1 година, в атмосфері водню при тиску між 15 та 100фунт/кв.дюйм, переважно тиску між 30 та 50фунт/кв.дюйм. Далі до реакційної суміші додають при кімнатній температурі арилметиламін, як-то бензиламін, 4-метоксibenзиламін, або 3,4-диметоксibenзиламін, переважно бензиламін, з кислотним каталізатором, як-то мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, щавлевою кислотою, або гідрохлоридною кислотою, переважно мурашиною кислотою та гідрування продовжують протягом періоду часу між 1 та 12 годин, переважно 4 годин, при тиску водню між 15 та 100фунт/кв.дюйм, переважно 50фунт/кв.дюйм, отримавши сполуку формули XIX', де Ag - арил.

Кроком 2 схеми 8A є реакція гідрування. Сполуку формули II обробляють кислотою, як-то п-толуолсульфоною кислотою, гідрохлоридною кислотою, сульфатною кислотою, оцтовою кислотою, мурашиною кислотою, або метансульфоною кислотою, переважно п-толуолсульфоною кислотою та паладієвим каталізатором, як-то гідроксид паладію на атомі карбону або паладій на вугіллі, переважно гідроксид паладію на вугіллі, у розчиннику, як-то метанол, етанол, ізопропанол, етилацетат, або метилацетат, переважно метанол, при тиску водню між 15 та 100фунт/кв.дюйм, переважно 50фунт/кв.дюйм, при температурі між кімнатною температурою та 60°C , переважно 40°C , протягом періоду часу між 1 та 48 годин, переважно 15 годин. Продукт кристалізують як сіль залежно від того, який кислотний каталізатор використовують у розчиннику, як-то ізопропанол, гексан, ацетон, етилацетат, метилетилкетон, або толуол, переважно у суміш ізопропанолу та гексану, отримавши сполук формули 1H'.

Схема 9 ілюструє способи отримання сполуки формули I, де: (a) R^1 - атом гідрогену, а R^2 - $\text{R}^7\text{R}^8\text{NO}_2\text{S}-$; (b) R^1 та R^2 є обидва атомами хлору; та (c) R^1 - атом гідрогену, а R^2 - $\text{R}^{13}\text{C}(=\text{O})-$. Ці сполуки позначені у схемі 9, відповідно, як сполуки формул IJ, IK та IL.

Згідно зі схемою 9, сполуки формули IJ можна отримати реакцією сполуки формули IV з двома чи більше еквівалентами галогенсульфонової кислоти, переважно хлорсульфонової кислоти, при температурі приблизно від 0°C до кімнатної температури. Реакція так утвореного похідного хлорсульфонової кислоти з аміном, що має формулу $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$, де R^7 та R^8 визначено вище, а потім видалення захисної групи атому нітрогену, дає потрібну сполуку, що має формулу IJ.

Сполуки формули IK можна отримати реакцією сполуки формули IV з трихлоридом йоду у хлорованому вуглеводневому розчиннику, а потім видаленням захисної групи атому нітрогену. Реакцію з трихлоридом йоду звичайно проводять при температурі приблизно від 0°C до кімнатної температури, а переважно приблизно при кімнатній температурі. У подібній манері,

аналогічні моно- або дибромовані або моно- або дийодовані сполуки можна отримати реакцією сполуки IV з N-йодсукцинімідом або N-бромсукцинімідом у трифлуорметансульфоновій кислоті як розчиннику, а потім видаленням захисної групи атому нітрогену, як описано вище.

Реакція сполуки IV з галогенангідридом формули $R^{13}COCl$ або ангідридом кислоти формули $(R^{13}CO)_2O$, з реакційно інертним розчинником, як-то хлорований вуглеводневий розчинник, переважно метиленхлорид, або без нього у присутності кислоти Льюїса, як-то хлорид алюмінію, при температурі приблизно від $0^\circ C$ до $100^\circ C$, а потім зняття захисту з атому нітрогену, дає сполуку формули II. Реакцію з галогенангідридом або ангідридом можна провести, використовуючи інші відомі кислоти Льюїса або інші способи ацилювання Фриделя-Крафтса, що відомі у рівні техніки.

Реакції, що описані тут, в яких $-NO_2$, $-SO_2NR^8$, $-COR^{13}$, I, Br або Cl уводять у сполук формули IV, які описані у схемі 9 та описані вище, можна проводити з будь-якою аналогічною сполукою, де R^2 - атом гідрогену, (C_1-C_6) алкіл, атом галогену, (C_1-C_6) алкоксил або $-NHCONR^7R^8$, отримуючи сполуки формули I, де R^2 та R^3 визначені у визначенні сполуки формули I вище.

Сполуки, що ідентичні сполукам формули II, але в яких збережена захисна група атому нітрогену, можна перетворити у відповідні O-ацил-заміщені сполуки, тобто ті, де групу $-C(=O)R^{13}$ формули II замінюють групою $-O-C(=O)R^{13}$, використовуючи способи Байєра-Вілгера, добре відомі фахівцям. Утворені сполуки можна частково гідролізувати, як описано у прикладі 35, для отримання відповідних гідроксизаміщених сполук, далі алкілювати для утворення відповідних алкоксизаміщених сполук. Також, як описано у прикладі 36, такі O-ацил-заміщені сполуки можна використовувати для отримання різних заміщених бензизоксазолів.

Схема 10 ілюструє способи утворення сполук формули I, де (a) R^1 - атом гідрогену, а R^2 - атом хлору, (b) R^1 - атом гідрогену, а R^2 - ціаногрупа, (c) R^1 - атом гідрогену, а R^2 - аміногрупа (d) R^1 - атом гідрогену, а R^2 - $R^{13}C(=O)N(H)-$. Ці сполуки позначені у схемі 10, відповідно, як сполуки формули IM, IN, IP та IQ.

Сполуки формули IM можна отримати зі сполук формули IX' утворенням солі діазонію, наприклад, з нітриту лужного металу та сильної мінеральної кислоти (наприклад, гідрохлоридної кислоти, сульфатної кислоти, гідробромідної кислоти) у воді, з наступною реакцією з галогенідом купруму, як-то хлоридом купруму(I). Зняття захисту з атому нітрогену способами, описаними вище, дає потрібну сполуку формули IM. Альтернативні способи утворення солей діазонію, як відомі та використовувані фахівцями, можна використовувати також. Вищенаведену реакцію звичайно проводять при температурі в межах приблизно від $0^\circ C$ до $60^\circ C$, переважно приблизно $60^\circ C$ протягом приблизно від 15 хвилин до одної години.

Реакції солі діазонію, отриманої, як описано вище, з йодидом калію у водному середовищі

згідно з винаходом крім того дає аналогічне йодидне похідне. Цю реакцію звичайно проводять при температурі приблизно від $0^\circ C$ до кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі. Утворену сполуку або аналогічну їй N-трет-бутилкарбонатну захищену форму можна використовувати для отримання відповідного ціанопохідного реакцією з ціанідом купруму(I) та ціанідом натрію у ДМФ, N,N-диметилпропілсечовині (DMPU) або ДМСО, переважно ДМФ, при температурі приблизно від $50^\circ C$ до $180^\circ C$, переважно приблизно $150^\circ C$. Зняття захисту з атому нітрогену, як крім того описано вище згідно з винаходом, дає потрібну сполуку формули IM.

Вищеописане йодидне похідне можна також використовувати для введення ряду інших замісників, як-то арилові, ацетиленові та вінілові замісники, а також відповідні карбоніл-естери та аміді, способами каталізу паладієм та нікелем, що відомі фахівцям, як-то сполучення Хека, Сузуки та Стилла та карбонілювання Хека. Ці сполуки та інші, де R^2 представляє атом галогену, алкіл, алкоксил, тощо, можна подібно функціоналізувати для створення сполуки, де R^2 та R^3 визначено вище.

Зняття захисту з атому нітрогену сполуки формули IX' згідно з винаходом крім того дає сполуку формули IP. Сполука формули IX' може реагувати з ацилом, що має формулу $R^{13}COCl$ або $(R^{13}CO)_2O$, з використанням способів, описаних вище, а потім зняттям захисту з атому нітрогену з одержанням сполуки формули IQ. Подібним чином обробка захищеного аміну сполукою, що має формулу $R^{13}SO_2X$, коли X - хлор або бром, а потім зняття захисту з атому нітрогену, згідно з винаходом крім того дає відповідне сульфонамідне похідне.

Як показано вище, придатні амінозахисні групи, що можна альтернативно використовувати у описаному в цьому документі способі, включають $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO(C_1-C_6)алкіл$ та $-COOCH_2C_6H_5$. Ці групи можна видалити способами, що описано для кожної у Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis (Захисні групи у органічному синтезі), визначеної вище. Випадки, де захисні групи могли б бути модифікованими в умовах реакції, як-то, наприклад, група $-COOCH_2C_6H_5$ при нітруванні, дозволяють ще згідно з вказаним способом оперувати, як описано, з вказаними модифікованими захисними групами. Модифікацію порядку введення захисної групи та/або способів введення або модифікації функціональної групи можна застосовувати також, за прийнятністю.

У кожній з обговорених вище або ілюстрованих у схемах 1-10 реакцій тиск не є критичним, якщо не позначене інше. Тиски приблизно від 0,5 атмосфери до 5 атмосфер є звичайно прийнятними, при кращому зовнішньому тиску приблизно 1 атмосфера, як зручнішому.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі (далі "активні сполуки") можна вживати пероральним, трансдермальним (наприклад, використанням пластиру), інтраназальним, сублінгвальним, ректальним, парентеральним або локальним шляхами.

Трансдермальне та пероральне застосування є кращими. Ці сполуки найкраще вживати у дозах в межах приблизно від 0,01мг до 1500мг на добу, переважно приблизно від 0,1 до 300мг на добу у одиничних або розділених дозах, хоча варіації обов'язково існують залежно від маси та стану лікованого суб'єкту та певного шляху вибраного введення. Однак, рівні доз в межах приблизно 0,001-10мг на кг маси тіла на добу є найкращими при застосовуванні. Варіації можуть, однак, існувати залежно від маси та стану лікованої особи та її індивідуальної реакції на вказаний медикамент, а також на тип вибраної фармацевтичної композиції та період часу і інтервал протягом якого проводять таке введення. У деяких випадках рівні доз нижчі від вищезазначеної нижчої межі можуть бути більше ніж адекватними, а у інших випадках ще більші дози можна застосовувати без виклику будь-якої шкідливої побічної дії, за умови, що такі великі дози спершу розділяють на кілька невеликих доз для застосування протягом доби.

Активні сполуки можна вживати поодиночі або у комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами будь-яким з кількох шляхів, що описано раніше. Конкретніше, активні сполуки можна вживати у широкій різноманітності відмінних дозованих форм, наприклад, їх можна поєднувати з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, трансдермальних пластрів, пастилок, твердих льодяників, порошоків, спреїв, кремів, мазей, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів, тощо. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні середовища та різні нетоксичні органічні розчинники. На додаток, пероральні фармацевтичні композиції можуть бути придатно підсолодженими та/або ароматизованими. Взагалі, активні сполуки присутні у таких дозованих формах при концентрації в межах приблизно від 5,0% до 70% за масою.

Для перорального вживання, таблетки, що містять різні ексципієнти, як-то мікрокристалічну целюлозу, цитрат натрію, карбонат кальцію, дифосфат кальцію та гліцин, можна застосовувати разом з різними дезінтеграторами, як-то крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алгінова кислота та деякі комплексні силікати, разом з грануляційними засобами зв'язування типу полівінілпіролідону, сахарози, желатину та камеді акації. Додатково, можна використовувати змащувальні засоби, як-то стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, з метою таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також бути застосовуваними як наповнювачі у желатинових капсулах; кращі матеріали у цьому зв'язку також включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколі високої молекулярної маси. Коли для перорального вживання потрібні водні суспензії та/або еліксири, активний інгредієнт можна поєднувати з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвником та, якщо так потрібно, емульгаторами та/або

суспендувальними засобами, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні їх комбінації.

Для парентерального вживання можна застосовувати розчин активної сполуки у кунжутному або арахісовому маслі або у водному пропіленгліколі. Водні розчини повинні бути придатно буферованими (переважно з величиною рН більше, ніж 8), при необхідності рідкий розріджувач спершу роблять ізотонічним. Ці водні розчини є придатними для внутрішньовенної ін'єкції. Масляні розчини є придатними для внутрішньосуглобової, внутрішньом'язової та підшкірної ін'єкції. Отримання усіх цих розчинів у стерильних умовах легко досягають стандартними фармацевтичними способами, добре відомими фахівцям.

Можливо також застосовувати активні сполуки локально, це можна здійснювати за допомогою кремів, пластиру, желе, гелів, паст, мазей тощо, згідно зі стандартною фармацевтичною практикою.

Біологічні дослідження

Ефективність активних сполук стосовно супресії зв'язування нікотину з специфічними рецепторними сайтами визначають наступним способом, який є модифікацією способів Lippiello, P. M. та Fernandes, K. G. (y The Binding of L-[³H] Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., (Зв'язування L-[³H]нікотину з високо-спорідненим сайтами одиничного класу на мембранах мозку щурів) 29, 448-54, (1986)) та Anderson, D. J. та Americ, S. P. (y Nicotine Receptor Binding of ³H-Cystine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain (Зв'язування нікотинними рецепторами ³H-цистизину, ³H-нікотину та ³H-метилкарбамілхоліну у мозку щурів), European J. Pharm. 253,261-67(1994)).

Виконання

Самців щурів Sprague-Dawley (200-300г), від Charles River розміщали групами у підвісних клітинах з дроту з нержавіючої сталі та тримали при 12-годинному циклі світло/темрява (світлий період від 7 годин ранку до 7 годин вечора). Вони отримували стандартну їжу щурів Purina та воду доскоху.

Щурів вбивали обезголовленням. Мозки видаляли безпосередньо після обезголовлення. Мембрани отримували з тканини мозку способами Lippiello та Fernandez (Molec Pharmacol 29, 448-454, (1986) з деякими модифікаціями. Цілий мозок видаляли, промивали льодяним буфером та гомогенізували при 0° у 10 об'ємах буферу (за масою/об'ємом), використовуючи пристрій Brinkmann Polytro™, setting 6 протягом 30с. Буфер складався з 50мМ Трис HCl з рН 7,5 при кімнатній температурі. Гомогенат осаджували центрифугуванням (10 хвилин, 50000×g, 0-4°C. Надосадкову рідину виливали та мембрани обережно ресуспендували у політроні та центрифугували знов (10 хвилин, 50000×g; 0-4°C. Після другого центрифугування мембрани ресуспендували у буфері для дослідження при концентрації 1,0г/100мл. Склад стандартного буферу для дослідження був 50мМ Трис HCl,

120мМ NaCl, 5мМ KCl, 2мМ MgCl₂, 2мМ CaCl₂ та мав величину pH 7,4 при кімнатній температурі.

Звичайні дослідження проводили у боросилікатних скляних тест-тубах. Досліджувана суміш звичайно складалася з 0,9мг мембранного білку у кінцевому інкубаційному об'ємі 1,0мл. Отримували три комплекти туб, де туби у кожному комплекті містили по 50мкл носія, були холостими або з розчином тест-сполуки, відповідно. До кожної туби додавали 200мкл. [³H]-нікотину у буфер для дослідження, а потім 750мкл мембранної суспензії. Кінцева концентрація нікотину у кожній тубі була 0,9нМ. Кінцева концентрація цистизину у холостих тубах була 1мкМ. Носій складався з деіонізованої води, що містила 30мкл 1Н оцтової кислоти на 50мл води. Тест-сполуки та цистизин розчиняли у носії. Дослідження починали перемішуванням після додавання мембранної суспензії до туб. Зразки інкубували при 0-4°C у струшувальній водяній бані з льодом. Інкубацію припиняли швидким фільтруванням у вакуумі крізь Ватманівські фільтри зі скляного волокна GF/B™, використовуючи багаторозгалужений збирач тканин Brandel™. Після фільтрування досліджуваної суміші фільтри двічі промивали льодяним буфером для дослідження (5 у кожному). Фільтри далі розміщали у склянках для підрахунку та енергійно змішували з 20мл рідини Ready Safe™ (Beckman) перед кількісним визначенням радіоактивності. Зразки підраховували у рідинному сцинтиляційному лічильнику LKB Wallach Rackбета™ при 40-50% ефективності. Усі визначення робили з потрібним повторенням.

Розрахунки

Специфічне зв'язування (C) з мембранами є різницею між загальним зв'язуванням у зразках, що містять тільки носій та мембрани (A), та неспецифічним зв'язуванням у зразках, що містять мембрани та цистизин (B), тобто,

$$\text{Специфічне зв'язування} = (C) = (A) - (B)$$

Специфічне зв'язування у присутності тест-сполуки (E) є різницею між загальним зв'язуванням у присутності тест-сполуки (D) та неспецифічним зв'язуванням (B), тобто.

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

$$\% \text{ Інгібування} = (1 - ((E)/(C))) \cdot 100.$$

Сполуки винаходу, що досліджували у вищенаведеному дослідженні, виявляли величини ІК₅₀ менше 10мкМ.

Наступні експериментальні приклади ілюструють винахід, але без обмеження його рамок.

Приклад 1

10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

А) 1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін

(Базується повністю 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 у безводному ТГФ (250мл) у сухій тригорлій колбі з круглим дном на 2л з некомпенсаційною лійкою для додавання на 250мл з адаптером потоку азоту (N₂), механічною мішалкою та ефективним

холодильником з адаптером потоку азоту (N₂). Колбу перемішували та гріли до кипіння під зворотним холодильником знімною нагрівальною оболонкою. Додавали 2-флуорбромбензол (2г), а потім 1мл 3Н броміду етилмагнію (EtMgBr у тетрагідрофурані). Лійку для додавання завантажували сумішшю циклопентадієну (94,4г, 1,43М, отриманого способом, що описано у: Org. Syn. Col., Vol. V, 414-418) та бромфлуорбензолом (250г, 1,43М), який тримали при 0°C у окремій колбі з льодяною банею та переносили у лійку для додавання через канюлю. Невеликі порції (приблизно 1мл) однорідної суміші вводили для сприяння ініціюванню (приблизно 4 рази), через приблизно 15 хвилин, реакція починалася (екзотермічна, з конденсацією пари), нагрівальну оболонку видаляли та вміст лійки для додавання додавали краплями при такій швидкості, щоб підтримувати кипіння під зворотним холодильником (1,5 годин). Нагрівальну оболонку застосовували знов та кипіння під зворотним холодильником підтримували протягом 1,5 годин. (ТШХ 100% гексани R_f 0,67).

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (500мл) і обережно 1Н HCl (200мл, при цьому виділяється водень від невитраченого Mg). До цих приблизно 50мл концентрованої HCl додавали для розчинення тверді речовини. Загальний час додавання/гасіння приблизно 1 година. Насичений водний розчин хлориду натрію (NaCl) (500мл) додавали та продукт екстрагували гексанами, доки вже не залишалось активного стосовно перманганату калію (KMnO₄) продукту. (4 × приблизно 250мл). Поєднаний органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ (250мл) гідрокарбонат натрію сушили Na₂SO₄ та концентрували до масла (приблизно 200г). Продукт дистильовали при 78-83°C при 15мм (131г, 64%). (Альтернативну обробку описано на р.419 Fieser та Fieser, Vol. I, Reagents for Organic Synthesis (Реагенти для органічного синтезу), Wiley, NY., NY.; 1967).

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

(За винятком способу обробки та кількості використаного OsO₄, зроблено на основі VanRheenen, V. Cha, D.Y.; Hartley, W. M. Org. Syn. 1988, 6, 342.)

У тригорлій колбі з круглим дном на 2л з адаптером потоку азоту (N₂), механічною мішалкою поміщали 1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін (79,5г, 560ммоль), перемішували у ацетоні (800мл) та H₂O (100мл) і N-метилморфолін N-оксиді (67,5г, 576ммоль). До цього додавали тетраоксид осмію (OsO₄) (15мл 15мол% розчину у трет-бутиловому спирті, 1,48ммоль, 0,26мол%) та суміш енергійно перемішували. Через 60 годин, реакційну суміш фільтрували, та білий продукт промивали ацетоном і сушили на повітрі (60,9г). Маточник концентрували до маслянистої твердої речовини: розтирання з ацетоном, фільтрування та промивка ацетоном дали (27,4г, загально 88,3г, 89%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,5). Темп.плавл. 176-177,5°C.

С)

10-бензил-10-аза-

трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

(На основі Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. C.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. 30 D. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849; та 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 у H₂O (1050мл) та 1,2-дихлоретані (ДХЕ) (420мл) у колбі з круглим дном на 2л під азотом з охолоджувальною водяною банею (-10°C). До цього додавали періодат натрію (NaIO₄) (51г, 239ммоль) та триетилбензилхлорид амонію (Et₃BnNCl) (50мг). Утворену суміш перемішували протягом 1 години (слабка виділення теплоти), далі шари розділяли та водний шар екстрагували ДХЕ (200мл). Органічний шар промивали водою (4 × 200мл, або доки не спостерігали реакції йоду з крохмалем у водних промивках) далі сушили через шар бавовни. До цього додавали бензиламін (25,5г, 238,6ммоль) та суміш перемішували протягом 2 хвилин, далі безпосередньо переносили у триацетоксиборогідрид натрію NaHB(OAc)₃ /ДХЕ (дивися нижче) протягом 10 хвилин.

У окремій колбі з круглим дном на 2л під азотом перемішували магнітною мішалкою NaHB(OAc)₃ (154г, 0,727ммоль) у ДХЕ (800мл) при 0°C (льодяна баня). До цього додавали вищезазначену суміш протягом 10 хвилин, без затримки після змішування діальдегіду та аміну.

Утвореній оранжевій суміші давали нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 30-60 хвилин.

Реакцію гасили додаванням насиченого розчину карбонату натрію (Na₂CO₃) (приблизно 300мл), спочатку обережно, та суміш перемішували протягом 1 години (pH 9). Шари розділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2×300мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl (200мл), сушили через шар бавовни, далі випарювали до червоного масла, яке розчиняли у мінімальній кількості Et₂O та фільтрували крізь шар діоксиду силіцію (3×4 дюйми), елюючи сумішшю 15% етилацетат/гексани +1% 37% водного розчину гідроксиду амонію (NH₄OH) розчин для видалення основного червоного кольору. Концентрація дала світло-жовте масло (48,5г, 194,8ммоль, 85,7%). (ТШХ 10% етилацетат/гексани R_f 0,75). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,16 (m, 7H), 6,89 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (d, J = 9,5Гц, 2H), 2,42 (d, J = 9,5Гц, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,67 (d, J = 10,0Гц, 1H). APCI MS m/e 250,3 [(M+1)⁺].

D) 10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

(Стосовно альтернативного синтезу дивися; Mazzocchi, P. H.; Stahly, B. C. J. Med. Chem. 1979, 22, 455.)

10-бензил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн (70,65г, 284ммоль) перемішували у етилацетаті (250мл) та повільно обробляли 3N HCl в етилацетаті (1,03екв.) з охолодженням (льодяна баня). Утворений осад фільтрували та промивали етилацетатом. Тверді речовини розчиняли у метанолі (250мл) у апараті Парра. До цього додавали Pd(OH)₂ (7г 30 20%wt/C) та суміш

струшували при тиску H₂ 50-40фунт/кв.дюйм протягом 24 годин або до проведення ТШХ. Реакційну суміш фільтрували крізь шар броунмілериту та концентрували до маслянистої твердої речовини, яку азеотропно переганяли з метанолом (тричі), далі розтирали з ацетоном, обробляли етиловим етером (Et₂O) для осадження продукту та фільтрували. Концентрація маточників та друга обробка дали білувату тверду речовину (48,95г, 251ммоль, 88%). (ТШХ 10% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,2). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,18 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (d, J = 12,5Гц, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,95 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 160,2 [(M+1)⁺].

Приклад 2

Гідрохлорид 4-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

A) 6-флуор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін

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

Стружку магнію (0,66г, 27,2ммоль) перемішували у безводному ТГФ (10мл) у висушені на полум'ї тригорлій колбі з круглим дном на 75мл з некомпенсаційною лієюю для додавання з адаптером потоку азоту (N₂), магнітною мішалкою та ефективним холодильником з адаптером потоку азоту (N₂). Колбу перемішували та гріли до кипіння під зворотним холодильником знімною нагрівальною оболонкою. Додавали 2,5-дифлуорбромбензолу (0,1г), а потім 3N EtMgBr у тетрагідрофурані (0,1мл). Лієюю для додавання завантажували однорідною сумішшю цикlopentадієну (1,71г, 25,9ммоль) та 2,5-дифлуорбромбензолу (5,0г, 25,9ммоль). Невеликі порції (приблизно 0,2мл) однорідної суміші вводили для сприяння ініціюванню (приблизно 4 рази). Через приблизно 15 хвилин, реакція починалася (виділення теплоти та конденсація пари) та нагрівання тримали як необхідно протягом додавання вмісту ліїю для додавання. Реакційну суміш далі підтримували при кипінні під зворотним холодильником протягом 1 години.

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (20мл), а потім водним розчином 1N HCl (20мл) для розчинення твердих речовин. Насичений водний розчин NaCl (30мл) додавали та продукт екстрагували гексанами (4×25мл). Пос'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (25мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували крізь шар діоксиду силіцію з промивкою гексанами та концентрували до масла. Хроматографія на силікагелі, елюючи гексанами дала масло (780мг, 19%). (ТШХ гексани R_f 0,38). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,0Гц, 1H), 6,80 (br s, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,87 (br s, 2H), 2,32 (d, J = 7,0Гц, 1H), 2,25 (d, J = 7,0Гц, 1H).

B) 6-флуор-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол

6-флуор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін (680мг, 4,22ммоль) та N-метилморфолін-N-оксид (599мг, 4,43ммоль) перемішували у ацетоні (50мл)

та H_2O (5мл). До цього додавали розчин OsO_4 (0,2мл, 2,5% за масою, розчин у трет-бутиловому спирті, 0,02ммоль).

Через 72 години додавали Florisil (5г) та насичений водний розчин NaHSO_3 (3мл) і перемішували протягом 1 години. Florisil відфільтровували та фільтрат концентрували для продукування кристалічного продукту, який розтирали з ацетоном та фільтрували (524мг, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,10 (dd, J = 8,0,5,0Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 8,0,2,3Гц, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,0,8,0,2,3Гц, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,18 (d, J = 1,5Гц, 2H), 2,22 (d, J = 10,0Гц, 1H), 1,92 (dd, J = 10,0,1,5Гц, 1H). ГХ-МС m/e 194 (M^+).

С) 10-бензил-4-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

6-флуор-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол (524мг, 2,68ммоль) та Et_3NBnCl (10мг) енергійно перемішували у дихлоретані (15мл) та H_2O (45мл), а далі обробляли періодатом натрію (0,603мг, 2,82ммоль). Через 1,5 годин шари розділяли та водний шар екстрагували ДХЕ (2×20мл). Поєднаний органічний шар промивали водою (4×20мл), доки не спостерігали реакції крохмалю з йодом, далі насиченим водним розчином NaCl (20мл). Органічний шар сушили через шар бавовни та обробляли бензиламіном (0,308мл, 2,82ммоль) і перемішували протягом 2 хвилин, а далі переносили у лійку для додавання. Цей розчин додавали протягом приблизно 10 хвилин до енергійно перемішуваної охолодженої (0°C) суміші $\text{NaNH}(\text{OAc})_3$ (1,82г, 8,58ммоль) у ДХЕ (50мл). Після закінчення додавання суміш перемішували без охолодження протягом 2 годин. Суміш гасили насиченим водним розчином Na_2CO_3 (100мл) та перемішували протягом 1 години, далі шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×30мл). Поєднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl (50мл), сушили через шар бавовни та концентрували. Хроматографія на силікагелі дала масло (520мг, 80%). (ТШХ 2% ацетон/ CH_2Cl_2 , R_f 0,40). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,69 (d, J = 10,5Гц, 1H).

Д) Гідрохлорид 4-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

10-бензил-4-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн (390мг, 1,461ммоль), форміат амонію (3:04г, 48,2ммоль) та 10%Pd(OH)₂/C(30мг) поєднували у метанол (50мл) та доводили до кипіння під зворотним холодильником під азотом протягом 1,5 годин. Форміат амонію (1,0г) додавали та кипіння під зворотним холодильником продовжували протягом 0,5 години. Реакційну суміш фільтрували крізь шар броунмілериту, який промивали метанолом. Фільтрат концентрували. Залишки обробляли насиченим водним розчином Na_2CO_3 (30мл) та продукт екстрагували метилєнхлоридом (CH_2Cl_2) (3×25мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl (50мл), сушили через шар бавовни та концентрували. Залишок обробляли 2Н HCl у метанолі (5мл) та концентрували, далі переносили у мінімальну

кількість метанолу та насичували Et_2O . Після перемішування протягом 18 годин, білі кристали збирали фільтруванням (86мг, 28%). (ТШХ 5% метанол/ CH_2Cl_2 (NH_3), R_f 0,27). (дані для вільної основи)

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 12,0Гц, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,87 (d, J = 11,5Гц, 1H). АРСІ МС m/e 178,2 [($\text{M}+1$)⁺]. (сіль HCl) Темп.плав. 260-262°C.

Приклад 3

4-метил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну гідрохлорид

Потрібну сполуку отримували способами, описаними у прикладах 1 та 2, починаючи з 2-флуор-5-метилбромбензол. (дані для вільної основи) ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,04 (d, J = 7,5Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,5Гц, 1H), 2,98-2,90 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, J = 11,5Гц, 1H). АРСІ МС m/e 174,2 [($\text{M}+1$)⁺]. (сіль HCl) Темп.плав. 254-255°C. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: С, 53,44; Н, 5,11; N, 5,19. Знайдено С, 53,73; Н, 4,82; N, 5,15.

Приклад 4

Гідрохлорид 4-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

(Дивися Grunewald, 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.)

Потрібну сполуку отримували способами, описаними у прикладах 1 та 2, починаючи з 2-флуор-5-трифлуорметилбромбензолу. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) (7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,21 (d, J = 12,5Гц, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,16 (d, J = 11,5Гц, 1H). АРСІ МС m/e 228,2 [($\text{M}+1$)⁺]. (сіль HCl) Темп.плав. 244-246°C. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: С, 53,44; Н, 5,11; N, 5,19. Знайдено С, 53,77; Н, 4,82; N, 5,18.

Приклад 5

Гідрохлорид 3-трифлуорметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

(Див. Grunewald, G. L.; Paradkar V. I.; 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.)

Потрібну сполуку отримували способами, описаними у прикладах 1 та 2, починаючи з 2-флуор-6-трифлуорметилбромбензолу. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) (7,67-7,50 (3H), 3,65 (br s, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (d, J = 11,5Гц, 1H). АРСІ МС m/e 228,2 [($\text{M}+1$)⁺]. (сіль HCl) Темп.плав. 275-277°C. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: С, 53,44; Н, 5,11; N, 5,19. Знайдено С, 53,73; Н, 4,83; N, 5,16.

Приклад 6

Гідрохлорид 3-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

А) 2,6-дифлуорйодбензол (Roe, A. M.; Burton, 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.

Grunoeald, G. L.; Arlington, H. S.; Bartlett, W. J.; Reitz, T. J.; Sail, D. J. J. Med. Chem. 1986, 29, 1972-1982.) 1,3-дифлуорбензол (57,05г, 0,5М) у тетрагідрофурані (75мл) додавали при -78°C до перемішаного розчину н-бутиллітію (n-BuLi) (200мл, 2,5М/гексани, 0,5М) та ТГФ (500мл) під азотом. При регулюванні швидкості додавання внутрішня температура не перевищувала -70°C. Повний час додавання був приблизно 1/2 години. Утворену кашку перемішували ще 1/2 години, далі дисперсію обробляли розчином йоду (126,9г, 0,5М) у тетрагідрофурані (300мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати внутрішню температуру нижче -70°C. Після закінчення додавання суміші давали нагрітися до кімнатної температури та обробляли водою (100мл) та 10% водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100мл) та перемішували. Шари розділяли та водний шар екстрагували гексанами (2×250мл). Поєднаний органічний шар промивали 10% водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100мл), H_2O (100мл), насиченим водним розчином NaCl (100мл), сушили (Na_2SO_4) фільтрували та концентрували з одержанням жовтого масла (106,5г). Відгонка при -1-5мм при -80°C дала світло-жовте масло (89,5г, 75%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 8 7,30 (m, 1H), 6,87 (m, 2H). ГХ-МС m/e 240 (M^+).

В) 5-флуор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін Розчин 2,6-дифлуорйодбензолу (5,0г, 20,8ммоль) та цикlopentадієну (2,07г, 31,3ммоль) перемішували при 0°C у петролейному ефірі (70мл, 40-60°C) під азотом та обробляли краплями n-BuLi (8,74мл, 2,5М у гексанах, 21,8ммоль) протягом 10 хвилин. Реакцію гасили через 15 хвилин додаванням водного 1Н розчину HCl та продукт екстрагували гексанами (3×50мл). Поєднаний органічний шар промивали водою (50мл), насиченим водним розчином NaCl (50мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та випарювали.

Хроматографія на силікагелі дала продукт як масло (1,5г, 45%). (ТШХ гексани R_f 0,55). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) (7,08 (ddd, J = 7,0,1,0,0,8Гц, 1H), 6,96 (ddd, J = 8,5,8,3,7,0Гц, 1H), 6,86 (br s, 2H), 6,72 (ddd, J = 8,5,8,3,0,8Гц, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 2,36 (ddd, J = 7,2,1,7,1,7Гц, 1H), 2,30 (ddd, J = 7,2,1,7,1,5Гц, 1H). ГХ-МС m/e 160 (M^+).

С) Гідрохлорид 3-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

Потрібну сполуку отримували способами, описаними у прикладах 2В, С, та D, починаючи з 5-флуор-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталіну. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) (7,36 (ddd, J = 8,3,7,3,5,0Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,3Гц, 1H), 7,07 (t, J = 8,3Гц, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,42-3,30 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (d, J = 11,5Гц, 1H). АРСІ МС m/e 178,4 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 269-271°C.

Приклад 7

Гідрохлорид 4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

А) 1-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Гідрохлорид 10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну (12,4г, 63,9ммоль) перемішували у CH_2Cl_2 (200мл), охолоджували (льодяна баня) та обробляли піридином (12,65г, 160ммоль), а потім трифлуороцтовим ангідридом (ТФАА) (16,8г, 11,3мл, 80ммоль), використовуючи лійку для

додавання, протягом 10 хвилин. Через приблизно 3 години розчин виливали у 0,5Н водну HCl (200мл) та шари розділяли. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×50мл) та поєднаний органічний шар промивали 0,5Н водною HCl (50мл), H_2O (2×50мл) та насиченим водним розчином NaHCO_3 розчин (50мл). Цей розчин сушили через шар бавовни, далі розбавляли приблизно 3% етилацетатом та фільтрували крізь шар діоксиду силіцію товщиною 2 дюйми, елюювали сумішшю приблизно 3% етилацетат/ CH_2Cl_2 . Концентрація дала прозоре масло, яке кристалізувало з одержанням білих голок (15,35г, 60,2ммоль, 94%). (ТШХ 30% етилацетат/гексани R_f 0,53). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) (7,18 (m, 4H), 4,29 (br d, J = 12,6Гц, 1H), 3,84 (br d, J = 12,6Гц, 1H), 3,51 (dd, J = 12,6,1,5Гц, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,10 (br s, 1H), 3,10 (br d, J = 12,6Гц, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (d, J = 10,8Гц, 1H). ГХ-МС m/e 255 (M^+). Темп.плавл. 67-68°C.

В) 1-(4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

(На основі способу, описаного Сооп, С. L.; Blücher, W.G.; Hill, M. E. J. Org. Chem. 1973, 25, 4243.). До розчину трифлуорметансульфонові кислоти (2,4мл, 13,7ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл), перемішаного при 0°C, повільно додавали нітратну кислоту (0,58мл, 27,4ммоль), що дало білий осад. Через 10 хвилин утворену суміш охолоджували до -78°C та обробляли 1-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретаном (3,5г, 13,7ммоль) у CH_2Cl_2 (15мл) краплями з лійки для додавання протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, далі нагрівали до 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у енергійно перемішуваний лід (100г). Шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×30мл). Органічний шар об'єднували та промивали водою (3×30мл). Поєднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл) та H_2O (20мл), далі сушили через шар бавовни та концентрували з одержанням оранжевого масла, яке тверділо при стоянні (4,2г). Хроматографія дала чистий продукт як кристалічну тверду речовину (3,2г, 78%). (ТШХ 30% етилацетат/гексани R_f 0,23). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,12 (br d, J = 8,0Гц, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,37 (br d, J = 8,0Гц, 1H), 4,38 (br d, J = 12,6Гц, 1H), 3,94 (br d, J = 12,6Гц, 1H), 3,59 (brd, J = 12,6Гц, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,18 (brd, J = 12,6Гц, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (d, J = 10,8Гц, 1H). ГХ-МС m/e 300 (M^+).

С) Гідрохлорид 4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

1-(4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (182мг, 0,61ммоль) перемішували з Na_2CO_3 (160мг, 1,21ммоль) у метанолі (3мл) та H_2O (1мл) при 70°C протягом 18 годин. Суміш концентрували, додавали воду та продукт екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар екстрагували 1Н водним розчином HCl (3×20мл) та кислотний шар промивали CH_2Cl_2 (2×20мл). Водний шар підлужували до рН приблизно 10 Na_2CO_3 (тверд.) та продукт

екстрагували CH_2Cl_2 (3×30мл). Органічний шар сушили через шар бавовни та концентрували до масла, яке розчиняли у метанолі та обробляли 1Н HCl у метанолі, концентрували до твердої речовини, яку перекристалізовували з суміші метанол/ Et_2O , отримавши продукт як білу тверду речовину (73мг, 50%). (ТШХ 5% метанол/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,38). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) (8,21 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0,2,0Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,43 (br s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 13,0,13,0Гц, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MC m/e 205,1 [(M+1) $^+$] Темп.плавл. 265-270°C.

Приклад 8

Гідрохлорид 4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн (500мг, 2,08ммоль) перемішували у 1,4-діоксані (40мл) та обробляли насиченим водним розчином Na_2CO_3 (15мл). До цього додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,8г, 8,31ммоль). Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш обробляли водою (50мл), екстрагували CH_2Cl_2 (4×30мл), сушили через шар бавовни та концентрували з одержанням масла (500мг, 91%), яке (500мг, 1,64 ммоль) розчиняли у метанолі (30мл), обробляли 10% Pa/C (приблизно 50мг) та гідрували у атмосфері H_2 (при тиску 45фунт/кв.дюйм) протягом 1 години. Суміш фільтрували крізь шар броунмілериту та концентрували до прозорого масла (397мг, 88%), яке (50мг, 0,18ммоль) перемішували у 3Н HCl у етилацетаті (3мл) протягом 2 годин, далі концентрували до білої твердої речовини (25мг, 56%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) (7,38-7,10 (3H), 3,60 (brs, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MC m/e 175,1 [(M+1) $^+$] Темп.плавл. 189-192°C.

Приклад 9

Гідрохлорид N^1 -10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл]-ацетаміду

А) 1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Гідрування 1-(4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанону (2,0г, 6,66ммоль) у атмосфері водню (40фунт/кв.дюйм) та 10% Pd/C (200мг) у метанолі протягом 1,5 годин, фільтрування крізь броунмілерит та концентрація дали жовте масло (1,7г). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,27). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 6,99 10 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (d, J = 10,8Гц, 1H). ГХ-МС m/e 270 (M^+).

В) N-(10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-ацетамід

1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (850мг, 3,14ммоль) перемішували у CH_2Cl_2 (5мл) та обробляли триетиламіном (0,53мл, 3,76ммоль) та ацетилхлоридом (0,23мл, 3,2ммоль) далі перемішували 18 годин. Стандартна обробка

NaHCO_3 дала масло, яке хроматографували з одержанням прозорого масла (850мг, 87%). (50% етилацетат/гексани R_f 0,28).

С) Гідрохлорид N^1 -10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл]ацетаміду

N-(10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-ацетамід (100мг, 0,32ммоль) перемішували з Na_2CO_3 (70мг, 0,64ммоль) у метанолі (10мл) та H_2O (2мл) при 70°C протягом 18 годин. Суміш концентрували, додавали воду та продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар екстрагували 1Н водним розчином HCl (3×20мл) та кислотний шар промивали етилацетатом (2×20мл). Водний шар підлужували до рН приблизно 10 Na_2CO_3 (тверд.) та продукт екстрагували етилацетатом (3×20мл). Органічний шар сушили (натрію сульфат (Na_2SO_4)) та концентрували до масла. Цей матеріал розчиняли у метанолі та обробляли 3Н HCl у етилацетаті (3мл), концентрували та перекристалізовували з суміші метанол/ Et_2O з одержанням твердої речовини (40мг, 50%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) (9,98 (s, 1H), 9,02 (br m, NH), 7,65 (s, 1H), 7,55 (brs, NH), 7,38 (d, J = 8,0Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (d, J = 10,5Гц, 1H). APCI MC m/e 217,2 [(M+1) $^+$]. Темп.плавл. 225-230°C.

Приклад 10

Гідрохлорид 6-метил-5-тіа-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10}0^{4,8}]пента-дека-2(10),3,6,8-тетраєну

А) N-(10-трифлуортацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-тіоацетамід

N-(10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-ацетамід (850мг, 2,72ммоль) та 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лоуссона) (1,1г, 2,72ммоль) поєднували у толуолі (10мл) та доводили до кипіння під зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Після охолодження реакційну суміш обробляли етилацетатом/насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували та хроматографували на силікагелі для отримання продукту (410мг, 44%). (50% етилацетат/гексани R_f 0,38).

В) Гідрохлорид 6-метил-5-тіа-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10}0^{4,8}]пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну

Вищезазначене масло, 2,2,2-трифлуор-N-(10-трифлуортацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-тіоацетамід, (360мг, 1,05ммоль) розчиняли у метанолі (10мл) та 1Н NaOH (5мл) і додавали до фериціаніду калію ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) (1,72г, 5,23ммоль) у H_2O (10мл). Цю суміш нагрівали до 60°C протягом 1,5 годин, охолоджували, концентрували та обробляли етилацетатом/ H_2O . Цей матеріал перемішували у діоксані (20мл) та обробляли водою (50мл) та Na_2CO_3 до рН 10. До цього додавали ди-трет-бутилдикарбонат (436мг, 2,0ммоль) та суміш перемішували протягом 18

годин. Реакційну суміш концентрували, обробляли водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Продукт хроматографували (діоксид силіцію 30% етилацетат/гексани R_f 0,41) для отримання масла (100мг).

Вищезазначений продукт обробляли сумішшю 3Н HCl /етилацетат (3мл) та гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом для -15 хвилин, далі концентрували до твердої речовини, яку азеотропно переганяли з CH_2Cl_2 (двічі). Ці тверді речовини розчиняли у мінімальній кількості метанолу, далі насичали Et_2O та перемішували. Утворений білий кристалічний порошок збирали фільтруванням (40мг, 14%).

^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) (9,46 (s, NH), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (br m, NH), 3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (d, J = 10,8Гц, 1H). APCI MS m/e 231,1 [(M+1) $^+$]. Темп.плавл. 183-184°C.

Приклад 11

4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

А) 1-(4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

(На основі способу, описаного Coop, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. J. Org. Chem. 1973, 25, 4243. На додаток, споріднений приклад динітрування дивися: Tanida, H.; Ishitobi, H.; Irie, T.; Tsushima, T. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91,4512.)

До розчину трифлуорметансульфонові кислоти (79,8мл, 902,1ммоль) у CH_2Cl_2 (550мл), перемішуваного при 0°C, повільно додавали нітратну кислоту (19,1мл, 450,9ммоль), отримуючи білий осад. Через 10 хвилин додавали краплями з лійки для додавання 1-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (50г, 196ммоль) у CH_2Cl_2 (300мл) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 годин, далі перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали у енергійно перемішувану суміш H_2O (500мл) та льоду (400г). Шари розділяли та водний шар знов екстрагували CH_2Cl_2 (3×300мл). Органічний шар об'єднували та промивали водою (3×300мл). Поєднані водні шари знов екстрагували CH_2Cl_2 (2×100мл). Органічний шар об'єднували та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (200мл) та H_2O (200мл), далі сушили через шар бавовни та концентрували до твердої речовини. Розтирання з етилацетатом/гексанами дало білуваті тверді речовини, які фільтрували та сушили (52г, 151ммоль, 77%). Маточник хроматографували з одержанням додаткових 4,0г для загальних 56,0г (82,8%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,29) ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,39 (brd, J = 13,0Гц, 1H), 3,98 (brd, J = 13,0Гц, 1H), 3,65 (d, J = 13,0Гц, 1H), 3,49 (brs, 1H), 3,44 (brs, 1H), 3,24 (br d, J = 12,6Гц, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,14 (d, J = 11,5Гц, 1H). ГХ-МС m/e 345 (M^+).

В) 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

1-(4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (3,7г, 10,7ммоль) та

Na_2CO_3 (2,3г, 21,4ммоль) поєднували у метанолі (50мл) та H_2O (20мл), далі гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували, обробляли водою та екстрагували CH_2Cl_2 (3×50мл), далі сушили через шар бавовни. Після концентрації залишок хроматографували з одержанням коричневої твердої речовини. (1,9г, 71%). (ТШХ 5% метанол/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,36). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,69 (s, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,11 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,07 (d, J = 11,0Гц, 1H). ГХ-МС m/e 249 (M^+).

Приклад 12

Гідрохлорид 6-метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн

А) Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти

4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн (1,9г, 7,6ммоль) перемішували у 75мл 1,4-діоксану та обробляли насиченим водним розчином Na_2CO_3 (10мл) і додавали дитрет-бутилдикарбонат (3,31г, 15,2ммоль) та суміш перемішували протягом 6 годин. Реакційну суміш обробляли (50мл) водою та екстрагували етилацетатом (4×50мл), сушили сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та хроматографували з отриманням продукту (1,9г, 71%) (ТШХ 30% етилацетат/гексани (NH_3) R_f 0,58). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,77 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0Гц, 1H).

53

В) Трет-бутиловий естер 4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (1,9г, 5,44ммоль) гідрували у атмосфері H_2 (при тиску 45фунт/кв.дюйм) протягом 1,5 годин. Суміш фільтрували крізь шар броунмілериту та концентрували до білої твердої речовини (1,57г, 100%) (ТШХ 5% метанол/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,14)

С) Трет-бутиловий естер 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (стосовно умов дивися; Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J.E.; Post, R. J. Tetrahedron Lett. 1993,34,1897.)

Трет-бутиловий естер 4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (700мг, 2,42ммоль) розчиняли у етанолі (10мл) та оцтовій кислоті (1мл) та обробляли етоксиметиленмалононітрилом (329мг, 2,42ммоль). Утворену суміш нагрівали до 60°C та перемішували 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували обробляли водою та насиченим водним розчином Na_2CO_3 та екстрагували етилацетатом (3×50мл), далі сушили (Na_2SO_4). Після фільтрування та концентрації залишок хроматографували з одержанням коричневої твердої речовини (247мг, 36%). (ТШХ 5% метанол/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,28)

D) Трет-бутиловий естер 6-метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (стосовно умов дивися; Pilarski, B. Liebig's Ann. Chem. 1983,1078.)

Трет-бутилов естер 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (80мг, 0,267ммоль) перемішували у 50% водному розчині NaOH (3мл) та ДМСО (1мл) і обробляли 1-йодпропаном (0,03мл, 0,267ммоль). Утворену суміш нагрівали до 60°C протягом 2 годин, охолоджували, обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою (тричі), сушили сульфатом натрію фільтрували та концентрували до масла (90мг, 0,253ммоль). (ТШХ 5% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,15).

D) Гідрохлорид 6-метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн

Трет-бутиловий естер 6-метил-7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (90мг, 0,253ммоль) розчиняли у 3Н HCl в етилацетаті та гріли до 100°C протягом 12 годин. Суміш охолоджували, концентрували, 34%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,56 (s, NH), (7,91 (s, 1H), (7,83 (br m, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0Гц, 1H), 1,85 (m, 2H), 0,97 (m, 3H). Темп.пл. 147-250°C.

Приклад 13

Гідрохлорид 5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

A) Трет-бутиловий естер 5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти (стосовно умов дивися; Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J.E.; Post, R. J. Tetrahedron Lett. 1993,34,1897.)

Трет-бутиловий естер 4,5-діаміно-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (1,0г, 3,45ммоль) розчиняли у етанолі (10мл) та HOAc (1мл) та обробляли етоксиметиленмалононітрилом (421мг, 3,45ммоль). Утворену суміш нагрівали до 60°C та перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували обробляли водою та насиченим водним розчином Na₂CO₃ і екстрагували етилацетатом (3×50мл), далі сушили (Na₂SO₄). Після фільтрування та концентрації залишок хроматографували з одержанням коричневої твердої речовини (580мг, 56%). (ТШХ 5% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28)

B) Гідрохлорид 5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Трет-бутиловий естер 5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти перетворювали у потрібну сполуку способами, описаними у прикладі 12E. ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 8,95 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,31 (d, J = 12,5Гц, 2H), 3,13 (d, J = 12,5Гц, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MC m/e 200,1

[(M+1)⁺]. Темп.плавл. більше 250°C.

Приклад 14

Гідрохлорид 7-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Використані способи описано у прикладі 12D. Трет-бутиловий естер 5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти перетворювали у потрібну сполуку реакцією з йодметаном, а потім зняттям захисту як описано у прикладі 12E. ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,33 (d, J = 12,2Гц, 2H), 3,14 (d, J = 12,2Гц, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MC m/e 214,2 [(M+1)⁺].

Приклад 15

Гідрохлорид 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Трет-бутиловий естер 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти перетворювали у потрібну сполуку способами, описаними у прикладі 12E. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,40 (br m, NH), 7,77 (br m, NH), 7,70 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (br d, J = 11,0Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (d, J = 10,8Гц, 1H). ГХ-МС m/e 213,5 (M⁺).

Приклад 16

Гідрохлорид 6,7-диметил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Використані способи описано у прикладі 12D. Трет-бутиловий естер 6-метил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти перетворювали у потрібну сполуку реакцією з йодметаном, а потім зняття захисту, як описано у прикладі 12E. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,52 (s, NH), 7,84 (s, 1H), 7,82 (br m, NH), 7,72 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MC m/e 228,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 225-230°C.

Приклад 17

Гідрохлорид 7-пропіл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Використані способи описано у прикладі 12D. Трет-бутиловий естер 5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти перетворювали у потрібну сполуку реакцією з йодпропаном, а потім зняттям захисту, як описано у прикладі 12E. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,45 (br s, NH), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (br m, NH), 4,43 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0Гц, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,93 (m, 3H). APCI MC m/e 242,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 170-171 °C(сублімац.).

Приклад 18

Гідрохлорид 7-бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

A) Трет-бутиловий естер 4-бутиламіно-5-нітро-

10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (стосовно умов дивися; Senskey, M. D.; Bradshaw, J. D.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6217.)

Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (500мг, 1,43ммоль) та 1-бутиламін (1,42мл, 14,3ммоль) поєднували у тетрагідрофурані (5мл) та перемішували 4 години. Суміш розбавляли етилацетатом (50мл) та промивали водою (3×30мл), далі сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували до масла. Це масло пропускали крізь фільтр-колону з силікагелем для видалення основних забруднень, елюючи сумішшю 30% етилацетат/гексани (510мг, 1,41ммоль, 99%).

В) Трет-бутиловий естер 4-бутиламіно-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 4-бутиламіно-5-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (460мг, 1,27ммоль) обробляли форміатом амонію (850мг, 12,7ммоль) та 10%Pd(OH)₂/C(50мг) у метанолі (20мл) і доводили до кипіння під зворотним холодильником протягом 1 години, далі фільтрували крізь шар броунмілериту та концентрували. Тверді речовини обробляли насиченим водним розчином Na₂CO₃, екстрагували CH₂Cl₂ (3×30мл) та сушили фільтруванням крізь шар бавовни з одержанням масла (440мг, 100%).

С) Трет-бутиловий естер 7-бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 4-бутиламіно-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (440мг, 1,27ммоль) розчиняли у етанолі (20мл) та HOAc (2мл) і обробляли етоксиметилєнмалонітрилом (186мг, 1,52ммоль). Утворену суміш нагрівали до 60°C та перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували, обробляли водою та насиченим водним розчином Na₂CO₃ далі екстрагували етилацетатом (3×50мл) та сушили (Na₂SO₄). Після фільтрування та концентрації, залишок хроматографували з одержанням жовтого масла. (400мг, 89%). (ТШХ 5% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,70).

Д) Гідрохлорид 7-бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Трет-бутиловий естер 7-бутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти перетворювали у потрібну сполуку способами, описаними у прикладі 12Е. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,93 (brs, NH), 9,68 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (br m, NH), 7,87 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0Гц, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,0Гц, 3H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 204-208°C.

Приклад 19

Гідрохлорид 7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-

2(10),3,5,8-тетраєну

Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти та ізобутиламін перетворювали у потрібну сполуку, використані способи описано у прикладі 18А-Д. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (dd, J = 7,5,2,0Гц, 2H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,70 (dd, J = 12,8, 2,3Гц, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (d, J = 10,5Гц, 1H), 0,93 (m, 6H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 147-150°C(сублімац.).

Приклад 20

Гідрохлорид 6-метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

А) Трет-бутиловий естер 6-метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 4-аміно-5-ізобутиламіно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (250мг, 0,74ммоль), з прикладу 19В розчиняли у етанолі (10мл) та HOAc (2мл) та обробляли 1-етоксієтиленмалонітрилом (118мг, 0,87ммоль). Реакцію здійснювали як у прикладі 18С (18 годин) та обробляли подібно для одержання продукту (ТШХ 3% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,57).

В) Гідрохлорид 6-метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Трет-бутиловий естер 6-метил-7-ізобутил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєн-13-карбонової кислоти перетворювали у потрібну сполуку способами, описаними у прикладі 12Е. APCI MS m/e 270,3 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 129-130°C(сублімац.).

Приклад 21

Гідрохлорид 7-феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Використані способи описано у прикладі 18А. Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти та анілін перетворювали у трет-бутиловий естер 4-феніламіно-5-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти при 75°C протягом 4 годин на етапі сполучення, а далі перетворювали у потрібну сполуку, використані способи описано у прикладі 18В, С, Д. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (1H), 7,78-7,57 (m, 7H), 3,47-3,00 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MS m/e 276,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 210-213°C.

Приклад 22

Гідрохлорид 6-метил-7-феніл-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Використані способи описано у прикладі 21 та прикладі 20. Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти та анілін перетворювали у потрібну сполуку. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,73-7,56 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 3,46-2,99 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 290,2 ((M+1)⁺).

Темп.плавл. більше 250°C.

Приклад 23

Гідрохлорид 7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Використані способи описано у прикладі 18А-Д. Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти та неопентиламін перетворювали у потрібну сполуку. Трет-Вос попередник, ГХ-МС m/e 369 (M⁺). (сіль HCl) Темп.плавл. більше 250°C.

Приклад 24

Гідрохлорид 6-метил-7-неопентил-5,7,13-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,5,8-тетраєну

Використані способи описано у прикладах 21 та 20. Трет-бутиловий естер 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти та неопентиламін перетворювали у потрібну сполуку. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (br s, NH), 4,41 (t, J = 13,0Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47-3,26 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (d, J = 11,5Гц, 1H), 0,90 (s, 9H). Трет-Вос попередник APCI MC m/e 384,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. більше 250°C.

Приклад 25

Гідрохлорид 6,7-диметил-5,8,14-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

(На основі наступних способів: Jones, R. G.; McLaughlin, K. C Org. Syn. 1963, 4, 824. b) Ehrlich, J., Robert, M. T. J. Org. Chem. 1947, 522.)

Трет-бутиловий естер 4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (100мг, 0,35ммоль) нагрівали до 80°C у H₂O (5мл). До цього додавали під азотом протягом 2 годин бутан-2,3-діон (0,034мл, 0,38ммоль). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом (3×40мл). Поєднаний органічний шар промивали водою (2×30мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували та хроматографували на силікагелі з одержанням масла (120мг, 100%). Масло розчиняли у 2Н HCl у метанолі (5мл) та гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 30 хвилин, далі концентрували. Перекристалізація з суміші метанол/етилацетат дала білий порошок (50мг, 43%). (ТШХ етилацетат R_f 0,14). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (s, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,32 (d, J = 25 12,5Гц, 2H), 3,10 (d, J = 12,5Гц, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (d, J = 11,0Гц, 1H). Трет-Вос попередник APCI MC m/e 340,3 [(M+1)⁺].

Приклад 26

Гідрохлорид 5,8,14-триазатетрацикло[9,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

А)

1-(4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

1-(4,5-динітро-10-аза-

трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (3,0г, 8,70ммоль) гідрували у метанолі (30мл) у атмосфері водню (45фунт/кв.дюйм) над Pd(OH)₂ (300мг 20мас%/С,

10% за масою). Через 2,5 години реакційну суміш фільтрували крізь шар броммілериту та промивали метанолом (30мл). Розчин концентрували до світло-коричневого масла, яке кристалізували (2,42г, 96%). (ТШХ 10% метанол/CH₂Cl₂ R_f 0,56). APCI MC m/e 286,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. 129-131°C.

В)

1-(5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентан)-2,2,2-трифлуоретанон

1-(4,5-діаміно-10-аза-

трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (500мг, 1,75ммоль) перемішували у тетрагідрофурані (2мл). Цю суміш обробляли водою (2мл) та гідратом комплексу гліоксалу з гідросульфитом натрію (931мг, 3,50ммоль), далі перемішували при 55°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом (3×40мл). Поєднаний органічний шар промивали водою (2×30мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували та хроматографували на силікагелі з одержанням білуватого порошку (329мг, 60%). (ТШХ 25% етилацетат/гексани R_f 0,40). Темп.плавл. 164-166°C.

С)

Гідрохлорид 5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентану

1-(5,8,14-

триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн)-2,2,2-трифлуоретанон (320мг, 1,04ммоль) суспендували у метанолі (2,0мл) та обробляли Na₂CO₃ (221мг, 2,08ммоль) у H₂O (2,0мл). Суміш нагрівали до 70°C протягом 2 годин, далі концентрували, обробляли водою (20мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3×10мл). Органічний шар сушили через шар бавовни та концентрували з одержанням світло-жовтого масла (183мг, 83%), яке тверділо при стоянні (Темп.плавл. 138-140°C). Цей матеріал розчиняли у метанолі (10мл), обробляли сумішшю 3М HCl/етилацетат (3мл), концентрували та азеотропно переганяли з метанолом (2×20мл) з одержанням твердої речовини, яку перекристалізовували з суміші метанол/Et₂O, отримавши продукт як білу тверду речовину (208мг, 97%). (ТШХ 5% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,26). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,94 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (d, J = 12,5Гц, 2H), 3,35 (d, J = 12,5Гц, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,0Гц, 1H). ГХ-МС m/e 211 (M⁺). Темп.плавл. 225-230°C.

Приклад 27

Гідрохлорид 14-метил-5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

5,8,14-

триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн (207мг, 0,98ммоль) обробляли 37% водним розчином формаліну (1мл) та мурашиною кислотою (1мл), далі нагрівали до 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду, підлужували (NaOH, pH приблизно 11) та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили (Na₂SO₄), концентрували та хроматографували на силікагелі з одержанням жовтої твердої речовини, яку перемішували у

метанолі (2мл) та обробляли сумішшю 3Н HCl/етилацетат (2мл). Після концентрації тверді речовини перекристалізовували з суміші метанол/Et₂O, отримавши продукт як білу тверду речовину (70мг, 27%). (2% мета-нол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,47). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (brs, 3H), 1,84 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MC m/e 226,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. більше 250°C.

Приклад 28

Гідрохлорид 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну

А) 2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон

1-(4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (900мг, 2,61ммоль) та ацетат калію (КОАс) (2,6г, 26,1ммоль) розчиняли у ДМСО (10мл) та нагрівали при перемішуванні до 100°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували та розбавляли водою (50мл), далі екстрагували 80% етилацетат/гексани (6×25мл). Органічний шар промивали водою (3×20мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували і очищали хроматографією з одержанням масла (575мг, 70%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани (NH₃) R_f 0,56)

В) 2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон

2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон (575мг, 1,82ммоль) гідрували у метанолі у атмосфері водню при (45фунт/кв.дюйм) протягом 10%Pd/C(80мг) протягом 1,5 годин, далі фільтрували крізь шар броунмілериту та концентрували до білої твердої речовини (450мг, 86%). (ТШХ 5% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,6). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 6,67-6,59 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,94 (d, J = 10,5Гц, 1H). ГХ-МС m/e 286 (M⁺).

С) 2,2,2-трифлуор-1-(5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн)-етанон (Goldstein, S. W.; Dambeck, P. J. J. Het Chem. 1990, 27, 335.)

2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон (150мг, 0,524ммоль), триметилортоформіат (0,19мл, 1,73ммоль), піридиній-п-толуолсульфонову кислоту (PPTS, 18мг, 0,07ммоль) та ксилоли (10мл) поєднували під азотом та перемішували при 135°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували, обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували та очищали хроматографією з одержанням масла (110мг, 71%). (ТШХ 20% етилацетат/гексани R_f 0,40)

Д) гідрохлорид 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн

2,2,2-трифлуор-1-(5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн)-етанон (110мг, 0,37ммоль)

перемішували у метанолі (5мл) та обробляли Na₂CO₃ (78мг, 0,74ммоль) у H₂O (2мл). Перемішувану суміш нагрівали до 80°C протягом 2 годин, концентрували до твердої речовини, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (3×40мл). Продукт екстрагували у водний 1Н розчин HCl (2×40мл), який промивали етилацетатом, далі нейтралізували насиченим водним розчином Na₂CO₃ до pH приблизно 10. Продукт екстрагували етилацетатом (3×40мл), сушили (Na₂SO₄), концентрували та хроматографували на силікагелі для отримання масла. (ТШХ 5% метанол/CH₂Cl₂(NH₃) R_f 0,19).

Масло розчиняли у метанолі та обробляли сумішшю 3Н HCl/етилацетат (4мл), далі концентрували, перемішували у мінімальній кількості CH₂Cl₂ та насичали гексанами. Через 18 годин продукт збирали фільтруванням (55мг, 63%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,5Гц, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MC m/e 201,03[(M+1)⁺].

Приклад 29

Гідрохлорид 6-метил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну

А) 2,2,2-трифлуор-1-(6-метил 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн)-етанон

2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон (150мг, 0,524ммоль), триетилортоацетат (0,34мл, 1,83ммоль), піридиній-п-толуолсульфонову кислоту (PPTS, 20мг, 0,08ммоль) та ксилоли (10мл) поєднували під азотом та перемішували при 135°C протягом 18 годин. Обробка, виділення та очистка як у прикладі 28С дала потрібну сполуку (90мг, 55%).

В) гідрохлорид 6-метил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну

2,2,2-трифлуор-1-(6-метил 5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєн)-етанон (90мг, 0,30ммоль) перемішували у метанолі (5мл) та обробляли Na₂CO₃ (61мг, 0,58ммоль) у H₂O (2мл). Перемішувану суміш нагрівали до 80°C протягом 2 годин, концентрували до твердої речовини, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (3×40мл). Розчин сушили (Na₂SO₄), концентрували та хроматографували на силікагелі для отримання масла. (ТШХ 10% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,18). ¹H ЯМР (вільна основа) (400МГц, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,72 (d, J = 12,8Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,98 (d, J = 10,5Гц, 1H).

Масло розчиняли у метанолі та обробляли сумішшю 3Н HCl/етилацетат (4мл), далі концентрували, перемішували у мінімальній кількості CH₂Cl₂ та насичали гексанами. Через 18 годин продукт збирали фільтруванням (10мг, 13%). APCI MC m/e 215,2 [(M+1)⁺]. Темп.плавл. більше 250°C.

Приклад 30

Гідрохлорид 2-флуор-N-(4-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-5-іл)-

бензаміду

2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон (150мг, 0,524ммоль), 2-флуорбензоїлхлорид (0,07мл, 0,576ммоль), піридин-п-толуолсульфонову кислоту (PPTS, 20мг, 0,08ммоль), піридин (0,046мл, 0,576ммоль) та ксилоли (5мл) поєднували під азотом та перемішували при 135°C протягом 18 годин. Через 24 години додавали додаткову PPTS (50мг) та матеріал перемішували при 135°C ще 24 години. Обробка, як вищенаведена дала сирий продукт (145мг, 0,375ммоль), як об'єднували з Na₂CO₃ (тверд.) (80мг, 0,75ммоль) у метанолі (5мл) та H₂O (2мл) і гріли до кипіння під зворотним холодильником. Через 3 години, реакційну суміш охолоджували та розбавляли водою, далі екстрагували CH₂Cl₂ (4×40мл), сушили через шар бавовни, далі хроматографували для видалення основних забруднень (5% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃)). Сирий матеріал обробляли надлишком суміші 3Н HCl/етилацетат та концентрували, далі розчиняли у мінімальній кількості метанолу та розчин насичували Et₂O та перемішували. Після перемішування протягом 4 годин продукт збирали фільтруванням (85мг, 68%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,99 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,96 (d, J = 10,5Гц, 1H). APCI MS m/e 313,1 [(M+1)*]. Темп.плавл. 125-130°C(сублімац.).

Приклад 31

Гідрохлорид 4-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

А) 1-(4-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Хлорид купруму(I) (CuCl) отримували так: Cu-SO₄ (4,3г) та NaCl (1,2г) розчиняли у гарячій H₂O (14мл), гідросульфід натрію (NaHSO₃) (1г) та гідроксид натрію (NaOH) (690мг) розчиняли у H₂O (7мл) та додавали до гарячого кислотного розчину протягом 5 хвилин. Осаджену білу тверду речовину фільтрували та промивали водою.

1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (460мг, 1,7ммоль) розчиняли у H₂O (2мл) та концентрованому розчині HCl (1мл), далі охолоджували до 0°C та обробляли розчином нітриту натрію (NaNO₂) (275мг) у H₂O (1мл) краплями. До утвореного розчину додавали CuCl (202мг, отриманий як описано вище, 2,04ммоль) у концентрованому розчині HCl (2мл) протягом 10 хвилин (спостерігають виділення газу). Утворений розчин нагрівали до 60°C протягом 15 хвилин, далі охолоджували до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом (4×30мл). Після сушки над Na₂SO₄ розчин фільтрували та концентрували до масла, яке фільтрували крізь шар діоксиду силіцію для видалення основного матеріалу, елюючи сумішшю 50% етилацетат/гексани з одержанням масла (470мг, 95%).

В) Гідрохлорид 4-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

1-(4-хлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (470мг, 1,62ммоль) та Na₂CO₃ (344мг, 3,24ммоль) у метанолі (30мл) і H₂O (10мл) гріли до кипіння під

зворотним холодильником. Через 2 години реакційну суміш охолоджували та розбавляли водою, далі екстрагували етилацетатом (4×40мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували до жовтого масла. Сирий матеріал обробляли надлишком суміші 3Н HCl/етилацетат та концентрували, далі розчиняли у мінімальній кількості CH₂Cl₂ та розчин насичували гексанами і перемішували. Після перемішування протягом 4 годин продукт збирали фільтруванням (155мг, 42%). ¹H ЯМР (вільна основа) (400МГц, CDCl₃) δ 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,00-2,94 (m, 4H), 2,68, (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, J = 10,5Гц, 1H). ¹H ЯМР (сіль HCl) (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,30-7,20 (m, 3H), 3,30-3,15 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MS m/e 194,1 [(M+1)*].

Приклад 32

Гідрохлорид 10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл ціаніду

А) 1-(4-йод-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (500мг, 1,85ммоль) розчиняли у H₂O (5мл) та розчині концентрованої H₂SO₄ (0,5мл), далі охолоджували до 0°C та обробляли краплями розчином нітриту натрію (NaNO₂) (140мг, 2,04ммоль) у H₂O (2мл). Йодид калію (460мг, 2,78ммоль) у 1Н розчині H₂SO₄ (0,5мл) додавали протягом 10 хвилин (реакційна суміш стає темно-червоною). Утворений розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували 18 годин. Реакцію гасили NaHSO₃ та водою (pH 2,5), далі суміш екстрагували етилацетатом (4×30мл). Після сушки (Na₂SO₄) розчин фільтрували та концентрували до жовтого масла, яке хроматографували на силікагелі з одержанням жовтого масла. (260мг, 37%). (ТШХ 30% етилацетат/гексани R_f 0,70). (отримання в кількості 5,4г проводили як вище, з отриманням 5г. 67%).

В) Трет-бутиловий естер 4-йод-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти

1-(4-йод-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (5г, 13,1ммоль) та 37% насичений водний розчин NH₄OH (50мл) перемішували у метанолі (250мл) протягом 2 годин, далі концентрували та азеотропно переганяли з метанолом (2×50мл). Утворений продукт перемішували у 1,4-діоксані (75мл) та обробляли насиченим розчином Na₂CO₃ (15мл). До цього додавали ди-трет-бутилдикарбонат (5,71г, 26,2ммоль). Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш обробляли водою (50мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (4×30мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували та хроматографували на силікагелі (ТШХ 20% етилацетат/гексани) з одержанням продукту як масла (4,9г, 98%).

С) Трет-бутиловий естер 4-ціано-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонових кислот (Використані способи описано: House, H. O.; Fischer, W. F. J. Org. Chem. 1969, 3626.)

CuCN (108мг, 1,21ммоль) та NaCN (59мг, 1,21ммоль) поєднували у сухому

диметилформаміді (6мл) та нагрівали до 150°C під азотом. Розчин існує в межах 20 хвилин. До цього додавали трет-бутиловий естер 4-йод-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (232мг, 0,6ммоль) у диметилформаміді (3,5мл) та суміш перемішували протягом 18 годин при 150°C. Реакційну суміш охолоджували та розбавляли 50% насиченим водним розчином NaCl та екстрагували сумішшю 50% етилацетат/гексани (3×30мл). Після сушки (Na₂SO₄), фільтрування та концентрації продукт відділяли хроматографією (86мг, 50%). (ТШХ 20% етилацетат/гексани R_f 0,28).

Д) Гідрохлорид 10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-ілціаніду

Трет-бутиловий естер 4-ціано-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти обробляли сумішшю 3Н HCl/етилацетат (6мл) та гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 2 годин, далі концентрували, розчиняли у мінімальній кількості метанолу, як насичували Et₂O та перемішували 18 годин. Продукт збирали фільтруванням (49мг, 73%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,66 (br s, NH), 7,86 (br s, NH), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,5Гц, 1H), 3,33-2,97 (m, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, J = 11,0Гц, 1H). ГХ-МС m/e 184 (M⁺). Темп.плавл. 268-273°C.

Приклад 33

Гідрохлорид 3-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-3-іл)-5-метил-1,2,4-оксадіазолу

Трет-бутиловий естер 4-ціано-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (300мг, 1,1ммоль) перемішували у етанолі (10мл). До цього додавали гідрохлорид гідроксиламіну (382мг, 5,5ммоль) та NaOH (242мг, 6,05ммоль) та суміш гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом. Через 45 хвилин, реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) та концентрували, отримавши жовтий твердий продукт (110мг, 0,35ммоль). Цю тверду речовину розчиняли у піридин (1мл) та обробляли ацетилхлорид (0,03мл, 0,415ммоль) та нагрівали до 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою та насичений водний розчин NaCl, сушили (Na₂SO₄) та концентрували.

Хроматографія на силікагелі дала продукт (50мг, 0,15ммоль). (25% етилацетат/гексани R_f 0,18). Цей продукт обробляли 2Н HCl у метанолі (10мл), нагрівали до 70°C протягом 1 години, охолоджували, концентрували та перекристалізовували з суміші метанол/Et₂O з одержанням продукту (15мг). APCI MS m/e 242,2 [(M+1)⁺].

Приклад 34

Гідрохлорид 1-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7)3,5-триєн-4-іл)-1-етанолу

А) 1-(4-ацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-

2,2,2-трифлуоретанон

1-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (253мг, 1,0ммоль) та AcCl (0,68мл, 10ммоль) розчиняли у ДХЕ (3мл) та обробляли хлоридом алюмінію (AlCl₃) (667мг, 5,0ммоль). Утворену жовту суміш перемішували протягом 30 хвилин, далі виливали на лід та насичений водний розчин NaHCO₃. Після перемішування протягом 20 хвилин суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3×30мл). Органічний шар сушили через шар бавовни, далі концентрували до оранжево-жовтого масла (255мг, 86%).

В) Трет-бутиловий естер 4-ацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти

1-(4-ацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (1,3г, 4,37ммоль) та 37% водний розчин NH₄OH (10мл) перемішували у метанолі (30мл) протягом 3 годин, далі концентрували та азеотропно переганяли з метанолом (2×50мл). (Цей продукт можна перетворити у сіль HCl безпосередньо: дивися наступний приклад.) Утворений продукт перемішували у 1,4-діоксані (20мл) та обробляли насиченим водним розчином Na₂CO₃ (5мл). До цього додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,91г, 8,74ммоль). Після перемішування протягом 2 годин, реакційну суміш обробляли водою (50мл), екстрагували CH₂Cl₂ (4×30мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували та хроматографували з одержанням масла (1,3г, 100%). (ТШХ 40% етилацетат/гексани R_f 0,56).

С) Гідрохлорид 1-(10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-1-етанолу

Трет-бутиловий естер 4-ацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти (190мг, 0,63ммоль) обробляли надлишком суміші 3Н HCl/етилацетат та нагрівали до 70°C протягом 1 години, далі концентрували та розчиняли у мінімальній кількості метанолу. Утворений розчин насичували Et₂O та перемішували. Через 18 годин білий кристалічний продукт збирали фільтруванням (81мг, 54%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,75 (br s, NH), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0Гц, 1H), 7,74 (br s, NH), 7,44 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,33 (brs, 2H), 3,22 (br s, 2H), 3,00 (br m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0Гц, 1H). ГХ-МС m/e 201 (M⁺). Темп.плавл. 198-202°C.

Приклад 35

Гідрохлорид 10-Азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-олу

А) 10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іловий естер оцтової кислоти

1-(4-ацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (2,5г, 8,41ммоль) та 3-хлорпероксибензойну кислоту (м-CPBA) (7,5г, 42ммоль) перемішували у CH₂Cl₂ (20мл) та нагрівали до 40°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, далі обробляли диметилсульфідом (Me₂S) (3мл, 40,8ммоль) та перемішували 24 години. Утворену суміш виливали у лід та насичений водний розчин Na₂CO₃ розчин (100мл), далі екстрагували Et₂O

(4×40мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3 (3×40мл), далі сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували, отримавши масло (1,83г, 69%). (ТШХ етилацетат R_f 0,80).

В) 2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон

10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-ілов естер оцтової кислоти (900мг, 2,87ммоль) перемішували у метанолі (20мл) та насиченому водному розчині NaHCO_3 (15мл) протягом 48 годин. Суміш концентрували, розбавляли водою та екстрагували CH_2Cl_2 (3×20мл), далі сушили через шар бавовни. Хроматографія на силікагелі дала чистий продукт (420мг, 54%). (ТШХ 5% метанол/ CH_2Cl_2 R_f 0,44). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,16 (brs, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,0Гц, 1H).

С) Гідрохлорид 10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-олу

2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон (50мг, 0,184ммоль) розчиняли у сумішню метанол/ H_2O (3/1,5мл), обробляли Na_2CO_3 (тверд.) (40мг, 0,369ммоль) та нагрівали до 65°C протягом 2 годин. Суміш концентрували, розбавляли водою та екстрагували CH_2Cl_2 (3×20мл), далі сушили крізь шар бавовни. Фільтрування крізь шар силікагелю дало масло (10% метанол/ CH_2Cl_2), яке обробляли сумішню 3Н HCl /етилацетат (3мл), далі концентрували, розчиняли у мінімальній кількості метанолу, який насичували Et_2O , та перемішували. Через 18 годин білий кристалічний продукт збирали фільтруванням (10мг, 26%). ¹Н ЯМР (400МГц, CDOD_3) δ 7,16 (d, J = 8,0Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,0Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0,2,0Гц, 1H), 3,32-3,28 (4H), 3,09 (dd, J = 14,5,12,0Гц, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,0Гц, 1H). АРСІ МС m/e 176,2 [(M+1)⁺]. Темп. плавл. 308°C (з розкладанням).

Приклад 36

Гідрохлорид 7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєну

А) 1-(4-ацетил-5-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-ілов естер оцтової кислоти (800мг, 2,55ммоль) об'єднували з AlCl_3 (1,0г, 7,65ммоль) та нагрівали до 170°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували та обробляли 1Н водним розчином HCl (20мл), екстрагували етилацетатом та сушили (Na_2SO_4). Хроматографія дала масло (190мг, 24%). (ТШХ етилацетат R_f 0,75). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 12,58 (s, 0,5H), 12,52 (s, 0,5H), 7,53 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,28 (brs, 1H), 3,24 (brs, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,97 (br d, J = 11,2Гц, 1H).

В) 2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-(1-гідроксііміно-етил)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон

1-(4-ацетил-5-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (190мг, 0,605ммоль), гідроксиламін HCl (99мг, 1,21ммоль) та ацетат натрію (118мг, 1,21ммоль) поєднували у метанолі (4мл) та H_2O (1мл) та нагрівали до 65°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом, який сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували з одержанням жовтого масла (177мг, 93%).

С) 2,2,2-трифлуор-7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєн-етанон

Вищезазначене масло, 2,2,2-трифлуор-1-[4-гідрокси-5-(1-гідроксііміно-етил)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл]-етанон (177мг, 0,54ммоль) перемішували у ДХЕ (3мл), обробляли триетиламіном (0,4мл, 2,8ммоль) та оцтовим ангідридом (Ac_2O) (0,3мл, 2,8ммоль), далі перемішували 18 годин. Реакційну суміш обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували до жовтого масла, яке розчиняли у безводному диметилформаміді (3мл) та обробляли 60% NaN у маслі (32мг, 1,08ммоль). Після перемішування протягом 18 годин, вводили додатково 60% NaN у маслі (33мг) та суміш перемішували 2 години. Реакцію гасили водою (5мл) та екстрагували сумішню 80% етилацетат/гексани (3×30мл). Органічний шар промивали водою (3×20мл), 15 сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували і хроматографували з одержанням масла (40% етилацетат/гексани R_f 0,56).

Д) Гідрохлорид 7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєну

Використані способи описано у прикладі 9С, 2,2,2-трифлуор-7-метил-5-окса-6,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]пентадека-2,4(8),6,9-тетраєн-етанон перетворювали у потрібну сполуку. Це обробляли сумішню 3Н HCl /етилацетат (3мл), концентрували та розчиняли у мінімальній кількості CH_2Cl_2 , як насичували гексани та перемішували. Через 18 годин білий кристалічний продукт збирали фільтруванням (18мг, 13% загально). ¹Н ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,42-2,98 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J = 10,5Гц, 1H). АРСІ МС m/e 215,2 [(M+1)⁺].

Приклад 37

Гідрохлорид 4-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну та гідрохлорид 4-(2-метил-1Н-піразолол-3-іл)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

1-(4-ацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (1,0г, 3,3ммоль) та диметилацеталь диметилформаміду (ДМФ-DMA) (4,0г, 33,6ммоль) нагрівали до 140°C протягом 18 годин. Після охолодження кристалічний осад фільтрували та промивали етилацетатом (690мг, 58%). Вищезазначену тверду речовину, 3-диметиламіно-1-(10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-іл)-пропенон, (200мг, 0,56ммоль) розчиняли у етанолі (2мл) та

обробляли 5Н НСІ у етанолі (0,1мл), а потім метилгідрaziном (0,6ммоль). Утворену суміш нагрівали до 70°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Хроматографія на силікагелі дала 3/1 суміш регіоізомерних продуктів (130мг, 68%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,40).

Вищезазначене масло (130мг, 0,388ммоль) та Na₂CO₃ (тверд.) (82мг, 0,775ммоль) перемішували у метанолі (10мл) та Н₂O (5мл) протягом 18 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою, екстрагували СН₂Cl₂ сушили через шар бавовни та концентрували. Продукт очищали хроматографією на силікагелі та концентрували до масла. Сіль утворювали у 2Н НСІ у метанолі, концентрували та перекристалізовували з суміші метанол/етилацетат з одержанням 3/1 суміші регіоізомерних піразолів (85мг, 58%). (5% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,25). TFA-попередник АРСІ МС m/e 336,2 [(M+1)⁺].

Приклад 38

Гідрохлорид 4,5-дихлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

А) 1-(4,5-дихлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (на основі Campaigne, E.; Thompson, W. J. Org. Chem. 1950, 72, 629.)

1-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (539мг, 2,1ммоль) перемішували у СН₂Cl₂ (5мл) та обробляли ІСІ₃ (тверд.) (982мг, 4,21ммоль). Утворений оранжевий розчин перемішували 0,5 години, виливали у насичений водний розчин NaHSO₃ (25мл), екстрагували СН₂Cl₂ (3×25мл), сушили через шар бавовни та концентрували до масла (570мг, 84%) (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,62).

В) Гідрохлорид 4,5-дихлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

1-(4,5-дихлор-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (570мг, 1,75ммоль) перемішували у метанолі (25мл) та обробляли Na₂CO₃ (тверд.) (5г, 47ммоль) у Н₂O (5мл). Перемішувану суміш нагрівали до 70°C протягом 4 годин, концентрували до твердої речовини, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (3×40мл). Продукт екстрагували у 1Н водному розчині НСІ (2×40мл), який промивали етилацетатом, далі нейтралізували насиченим водним розчином Na₂CO₃ до рН приблизно 10. Продукт екстрагували СН₂Cl₂ (3×40мл), фільтрували через шар бавовни та концентрували до масла (400мг, 100%). Масло розчиняли у метанолі та обробляли сумішшю 3Н НСІ/етилацетат (4мл) і концентрували, далі розчиняли у мінімальній кількості метанолу та насичували Et₂O і перемішували 18 годин. Продукт збирали фільтруванням (210мг, 45%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани (NH₃) R_f 0,08). ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 2H), 3,33-2,97 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (d, J = 10,5Гц, 1H). ¹³С ЯМР (100МГц, DMSO-d₆) δ 141,02, 130,60, 126,58, 45,54, 40,55, 38,30. ГХ-МС m/e 227, 229 (M⁺). Темп.плавл. 283-291°C.

Приклад 39

N⁴,N⁴-диметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонамідгідрохлорид

А) 10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонілхлорид

1-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (530мг, 2,1ммоль) додавали до хлорсульфонової кислоти (2мл, 30ммоль) та перемішували протягом 5 хвилин. Суміш гасили льодом, екстрагували етилацетатом, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували з одержанням масла (640мг, 87%). (ТШХ 30% етилацетат/гексани R_f 0,15).

В) Гідрохлорид N⁴,N⁴-диметил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонамід

10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонілхлорид (320мг, 0,9ммоль) перемішували у тетрагідрофурані (10мл) та обробляли сумішшю 40% Me₂NH/Н₂O (1,5мл).

Через 10 хвилин суміш концентрували та хроматографували на силікагелі (ТШХ 30% етилацетат/гексани R_f 0,31) з одержанням масла (256мг, 78%). Цей матеріал розчиняли у метанолі (6мл) та NH₄OH (2мл) і перемішували 18 годин. Суміш концентрували та азеотропно переганяли з метанолу (тричі) Утворене масло розчиняли у метанолі та обробляли сумішшю 3Н НСІ/етилацетат (4мл), концентрували, розчиняли у мінімальній кількості метанолу та, як насичували Et₂O та перемішували 18 годин. Продукт збирали фільтруванням як білий порошок (163мг, 59%). (ТШХ 10% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,54). ¹Н ЯМР (дані для вільної основи) (400МГц, CDCl₃) δ 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (d, J = 12,5Гц, 2H), 3,07 (dd, J = 12,5,2,2Гц, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,45, (m, 1H), 2,00 (d, J = 11,0Гц, 1H). ¹³С ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 128,43, 124,16, 122,75, 46,67, 46,55, 42,11, 39,44, 37,81. ГХ-МС m/e 266 (M⁺). (дані для солі НСІ) ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,68-7,52 (3H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (d, J = 11,0Гц, 1 H). ГХ-МС m/e 266 (M⁺). Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₈N₂O₂HCl: C, 51,56; H, 6,32; N, 9,25. Знайдено C, 51,36; H, 6,09; N, 9,09.

Приклад 40

Гідрохлорид 4-(1-піролідинілсульфоніл)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

Піролідиновий аналог отримували з 10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-4-сульфонілхлориду (320мг, 0,9ммоль) як у етапі сполучення заміщенням піроліну, що описано у прикладі 39В. TFA-продукт відділяли як масло (314мг, 89%). Зняття захисту та перетворення у сіль, як у прикладі 39В, дало білий порошок (189мг, 63%). (ТШХ 10% метанол/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,60). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,65). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 8,0Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,30-3,15 (m, 8H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,98 (d, J = 11,5Гц, 1H), 1,72 (m, 4H). ¹³С ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 146,91, 144,08, 136,65, 127,90, 124,18, 122,36, 50,43, 47,87, 46,80, 46,63, 42,11, 39,63, 25,10. АРСІ МС m/e 293

[(M+1)⁺]. (дані для солі HCl) ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,78 (br s, NH), 8,1 (br s, NH), 7,73 (d, J = 1,5Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0,1,5Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,39-3,01 (10H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (d, J = 11,0Гц, 1H), 1,66 (m, 4H). ГХ-МС m/e 292 (M⁺). Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₈N₂O₂·HCl·1/2метанол: C, 54,07; H, 6,47; N, 8,51. Знайдено C, 53,98; H, 6,72; N, 8,12

Приклад 41

5,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2,4(8),9-триєн-6-онгідрохлорид (Потрібну сполуку отримували наступним способом, що описано у Quallich, G J.; Morrissey, P. M. Synthesis 1993, 51-53, обробкою трет-бутилового естеру 4,5-динітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-карбонової кислоти як еквівалент стосовно орто-флуор фенільної групи.) ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 10,42 (s, NH), 9,88 (br s, 25 NH), 7,52 (brs, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,41 (d, J = 5,0Гц, 2H), 3,35-3,13 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,12(m, 1H), 1,95 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MC m/e 215,2 [(M+1)⁺].

Приклад 42

Гідрохлорид 6-оксо-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну

(Для посилання, дивися: Nachman, R. J. J. Het. Chem. 1982, 1545.) 2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон (317 мг, 1,11ммоль) перемішували у тетрагідрофурані (10мл), обробляли карбонілдіімідазолом (269мг, 1,66ммоль) та нагрівали до 60°C протягом 18 годин. Суміш концентрували, розбавляли CH₂Cl₂ (50мл) 35 та промивали 1H водним розчином HCl (3x10мл). Органічний шар сушили через шар бавовни, концентрували та хроматографували на силікагелі (50% етилацетат/гексани) з одержанням масла (130мг). Цей матеріал перетворювали у потрібну сполуку способами, описаними у прикладі 9С. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11,78 (s, NH), 9,56 (br s, NH), 7,63 (brs, NH), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,26 (br s, 2H), 3,16 (br t, J = 9,5Гц, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MC m/e 217,2 [(M+1)⁺].

Приклад 43

Гідрохлорид 6-бензил-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну

2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон та феніл-ацетилхлорид перетворювали у потрібну сполуку наступним способом, що описано у прикладі 47. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36-7,24 (5H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (d, J = 2,5Гц, 2H), 3,39 (d, J = 12,0Гц, 2H), 3,18 (2H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MC m/e 291,2 [(M+1)⁺].

Приклад 44

Гідрохлорид 3-феніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну (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 у безводному ТГФ (1000мл) у висушений на полум'ї тригорлій колбі з круглим дном на 2л з некомпенсаційною лійкою для додавання з адаптером потоку азоту (N₂), магнітною мішалкою та ефективним холодильником з адаптером потоку азоту (N₂). Колбу перемішували та гріли до кипіння під зворотним холодильником знімною нагрівальною оболонкою. Додавали 2,6-дифлуор-йодбензол (0,3г), а потім 3H розчин EtMgBr у тетрагідрофурані (0,3мл). Лійку для додавання завантажували однорідною сумішшю циклопентадієну (24,24г, 367ммоль) та 2,6-дифлуор-йодбензолу (88,0г, 367ммоль). Невеликі порції (приблизно по 1мл) однорідної суміші вводили для сприяння ініціюванню (приблизно 4 рази). Через приблизно 15 хвилин реакція починалася (виділення теплоти та конденсація пари) і нагрівання продовжували скільки необхідно протягом додавання вмісту лійки для додавання. Реакційну суміш далі підтримували при кипінні під зворотним холодильником протягом приблизно 1 годин (відсутність SM за даними ГХ-МС).

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (200мл), а потім водним 1H розчином HCl (200мл) для розчинення твердих речовин. Продукт екстрагували гексанами (4x150мл). Поєднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ розчин (150мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували крізь шар діоксиду силіцію з промивкою гексанами та концентрували до масла (70 г). Хроматографія на силікагелі, елюючи гексанами, дала дві партії (9,0 та 21,0г), які містили головним чином 5-йод-1,4-дигідро-1,4-метано-нафталін. (ТШХ гексани R_f 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) та N-метилморфолін-N-оксид (17,61г, 130ммоль) перемішували у ацетоні (90мл) та H₂O (13мл). До цього додавали розчин OsO₄ (0,2мл, 2,5% за масою, розчин у трет-бутанол, 0,02ммоль). Через 144 години, Florisil (5г) та насичений водний розчин NaHSO₃ (3мл) додавали та перемішували протягом 1/2 години. Суміш фільтрували крізь шар броунмілериту та фільтрат концентрували для отримання масла, яке очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від гексанів до 100% етилацетату з одержанням жовтої твердої речовини (13,73г). APCI MC m/e 301,1 [(M-1)⁺].

С) 10-бензил-3-йод-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

5-йод-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метано-нафталін-2,3-діол (8,33г, 27,6ммоль) та Et₃NbNCl (10мг) енергійно перемішували у дихлоретані (25мл) та H₂O (75мл), далі обробляли періодатом натрію (6,17г, 29,0ммоль). Через 1,5 години, шари розділяли та водний шар екстрагували ДХЕ (2x40мл). Поєднаний органічний шар промивали водою (4x30мл), доки вже не спостерігали реакції крохмалю з йодом, далі насиченим водним розчином NaCl (30мл). Органічний шар сушили через шар бавовни та обробляли бензиламіном (3,16мл, 29,0ммоль) і перемішували протягом 2

хвилин, далі переносили у лійку для додавання. Цей розчин додавали протягом приблизно 10 хвилин у енергійно перемішувану охолоджену (0°C) суміш $\text{NaNH}(\text{OAc})_3$ (18,72г, 88,0ммоль) у ДХЕ (150мл). Після закінчення додавання суміш перемішували без охолодження протягом 2 годин. Суміш гасили насиченим водним розчином Na_2CO_3 розчин (100мл) та перемішували протягом 1 години, далі шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×50мл). Поєднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl (50мл), сушили через шар бавовни та концентрували. Хроматографія на силікагелі дала масло (6,3г, 61%).

(ТШХ 5% етилацетат/гексани R_f 0,10). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,61 (d, J = 8,0Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,0Гц, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 3,58 (AB dd, J = 14,2Гц, 2H), 3,26 (br s, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,04 (br d, J = 10,2Гц, 1H), 2,83 (br d, J = 10,2Гц, 1H), 2,47 (d, J = 10,0Гц, 1H), 2,39 (d, J = 10,0Гц, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,72 (d, J = 10,5Гц, 1H). APCI MC m/e 376,0 [(M+1) $^+$].

D) 10-бензил-3-феніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн

(Для ознайомлення дивися: Miyaoura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.)

10-бензил-3-йод-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн (375,3мг, 1,0ммоль), ацетат калію (785мг, 8,0ммоль) та фенілборонову кислоту (183мг, 1,5ммоль) поєднували у суміші 10/1 етанол/ H_2O (5мл). Суміш дегазували (3 цикли вакуум/ N_2), обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (57,5мг, 0,05ммоль) та нагрівали до 90°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою та екстрагували Et_2O (3×50мл). Органічний шар промивали розсолон (50мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували з одержанням масла (180мг, 55%). (ТШХ 4%етилацетат/гексани R_f 0,18). ГХ-МС m/e 325 (M) $^+$.

E) Гідрохлорид 3-феніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєну

10-бензил-3-феніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн перетворювали у потрібну сполуку використовуючи умови, що описано у прикладі 2D. (ТШХ 10% метанол/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,30). (дані для вільної основи) ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,46-7,15 (8H), 3,17 (brs, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, J = 13,0Гц, 1H), 2,72 (dd, J = 10,5, 2,5Гц, 1H), 2,63 (dd, J = 10,5, 2,5Гц, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,91 (d, J = 10,5Гц, 1H). APCI MC m/e 236,2 [(M+1) $^+$]. (сіть HCl) Темп.плавл. 262-265°C. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 73,26; H, 6,86; N, 5,19. Знайдено C, 73,50; H, 6,77; N, 5,04.

Приклад 45

Гідрохлорид 3-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєну

A) 10-бензил-3-(боронова кислота)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн

10-бензил-3-йод-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн (3,0г, 7,99ммоль) перемішували у безводному ТГФ (40мл) при -78°C під азотом та обробляли краплями n-BuLi (3,84мл 2,5М розчин у гексанах, 9,59ммоль). Через 10 хвилин додавали краплями

три-ізопропілборат (4,61мл, 20,0ммоль). Через приблизно 1/2 години реакційну суміш виливали у насичений водний розчин NaHCO_3 , перемішували 5 хвилин та екстрагували етилацетатом (3×50мл) і концентрували. Залишок розчиняли у суміші 30% Et_2O /гексани та екстрагували 1Н водним розчином NaOH (4×50мл). Поєднаний водний основний шар обробляли концентрованою HCl до pH 8 та екстрагували етилацетатом (4×25мл), сушили (Na_2SO_4) та відділяли. Хроматографія на силікагелі, елюючи спершу сумішшю 3% етилацетат/гексани для видалення неполярних компонентів, далі сумішшю 5% метанол/ CH_2Cl_2 дала потрібну сполуку. (ТШХ 25% етилацетат/гексани R_f 0,60).

B) 10-бензил-3-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн

10-бензил-3-(боронова кислота)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн (140мг, 0,48ммоль) у розчині в тетрагідрофурані (5мл) обробляли N-метилморфолін-N-оксидом (64,5мг, 0,48ммоль) та доводили до кипіння під зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували та хроматографували на силікагелі з одержанням продукту. (ТШХ 25% етилацетат/гексани R_f 0,18). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,18-7,15 (3H), 7,04 (dd, J = 8,0,7,0Гц, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,0Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 8,0,1,0Гц, 1H), 3,53 (brs, OH), 3,51 (AB d, J = 14,0Гц, 2H), 3,28 (brs, 1H), 3,06 (brs, 1H), 2,91 (dd, J = 8,5,1,5Гц, 1H), 2,79 (ddd, J = 8,5,1,5,1,5Гц, 1H), 2,42 (d, J = 11,0Гц, 1H), 2,39 (d, J = 11,0Гц, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,65 (d, J = 10,5Гц, 1H). APCI MC m/e 266,5 [(M+1) $^+$].

C) Гідрохлорид 3-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєну

10-бензил-3-гідрокси-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн (160мг, 0,60ммоль) перетворювали у потрібну сполуку способами, описаними у прикладі 1D. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,15 (dd, J = 8,0,7,5Гц, 1H), 6,84 (d, J = 7,5Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,0Гц, 1H), 3,51 (brs, 1H), 3,33-3,25 (3H), 3,16 (d, J = 12,0Гц, 1H), 3,09 (d, J = 12,0Гц, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0Гц, 1H). APCI MC m/e 175,8 [(M+1) $^+$]. (сіть HCl) Темп.плавл. 253-255°C.

Приклад 46

Гідрохлорид 4,5-дифлуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєну

Потрібну сполуку отримували способами, описаними у прикладах 1 та 2 починаючи з 2,4,5-трифлуорбромбензолу. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,31 (t, J = 8,5Гц, 2H), 3,48-3,13 (6H), 2,38 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,5Гц, 1H). APCI MC m/e 196,2 [(M+1) $^+$]. (сіть HCl) Темп.плавл. 301-303°C. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 56,30; H, 5,30; N, 5,97. Знайдено C, 56,66; H, 5,41; N, 5,96.

Приклад 47

Гідрохлорид 6-етил-5-окса-7,13-дiazатетрацикло[9,3,1,0 2,10 ,0 4,8]-пентадека-2(10)3,6,8-тетраєну

2,2,2-трифлуор-1-(4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон та пропіонілхлорид перетворювали у потрібну сполуку наступним способом, що описано

у прикладі 30 та Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. J. *Net. Chem.* 1990, 27, 335. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,48 (d, J = 2,5Гц, 2H), 3,41 (d, J = 12,0Гц, 2H), 3,20 (2H), 3,01 (q, J = 7,5Гц, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (d, J = 11,5Гц, 1H), 1,42 (t, J = 7,5Гц, 3H). APCI MC m/e 229,2 [(M+1) $^+$].

Приклад 48

Гідрохлорид 6-ізопропіл-5-окса-7,13-діазатетрацикло[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-пентадека-2(10),3,6,8-тетраєну

2,2,2-трифлуор-1-{4-гідрокси-5-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-етанон та ізобутирилхлорид перетворювали у потрібну сполуку наступним способом, що описано у прикладі 47. (ТШХ 25% етилацетат/гексани R_f 0,14). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,65 (2H), 3,49 (brs, 2H), 3,41 (d, J = 12,0Гц, 2H), 3,33-3,19 (3H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (d, J = 11,5Гц, 1H), 1,45 (d, J = 7,0Гц, 6H). APCI MC m/e 243,2 [(M+1) $^+$]. (сіль HCl) Темп.плавл. 249-251°C.

Приклад 49

Гідрохлорид 5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11)3,5,7,9-пентаєну

А) 1-(5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (на основі способу Campbell. K. N.: Schaffner. I. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1945.67.86.)

1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (607мг, 1,98ммоль) розчиняли у суміші 95% етанол/H₂O (5мл) та обробляли FeCl₃·6H₂O (800мг, 2,97ммоль), ZnCl₂ (27мг, 0,20ммоль) у етанолі (2мл). Суміш нагрівали до 65°C протягом 15 хвилин., обробляли акролеїном (0,2мл, 2,97ммоль) та гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 2,5 години. Суміш оцінювали як завершену за допомогою ТШХ, охолоджували та гасили переносом у насичений водний розчин NaHCO₃ (40мл). Суміш (рН 8,5) екстрагували CH₂Cl₂ (8×30мл). Органічний шар промивали водою та насиченим водним розчином NaCl, далі сушили через шар бавовни. Концентрація дала темне масло, яке хроматографували на силікагелі з одержанням жовтого масла (105мг, 17%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,08).

В) Гідрохлорид 5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентану

1-(5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (94,7мг, 0,31ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, використовуючи способи, що описано у прикладі 7 з одержанням кристалічної речовини (36,9мг). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 9,19 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,3, 5,6Гц, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,58 (br d, J = 11,4Гц, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (d, J = 11,6Гц, 1H). APCI MC m/e 210,9 [(M+1) $^+$]; Темп.плавл. 260°C(з розкладанням); Аналіз: розраховано для C₁₄H₁₄N₂·2HCl: C, 59,38; H, 5,69; N, 9,89. Знайдено C, 59,69; H, 5,82; N, 9,79.

Приклад 50

Гідрохлорид 6-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11)3,5,7,9-пентаєну

А) 1-((6-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Наступний спосіб описаний у прикладі 49А. 1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (686мг, 2,00ммоль) реагував з (Е)-2-бутеналем (0,2мл, 2,97ммоль) з одержанням жовтого масла (335,6мг, 52%). (ТШХ 75% етилацетат/гексани R_f 0,25).

В)

6-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентан гідрохлорид

1-(6-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (308мг, 0,96ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, використовуючи способи, що описано у прикладі 7 з одержанням кристалічної речовини (186мг). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 9,00 (d, J = 8,5Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5Гц, 1H), 3,76 (brs, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,57 (br d, J = 11,8Гц, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, J = 11,6Гц, 1H). APCI MC m/e 225,2 [(M+1) $^+$]; Темп.плавл. більше 300°C(з розкладанням); Аналіз: розраховано для C₁₅H₁₆N₂·2HCl·1/2H₂O: C, 58,83; H, 6,25; N, 9,15. Знайдено C, 58,49; H, 6,22; N, 9,02.

Приклад 51

Гідрохлорид 7-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11)3,5,7,9-пентаєну

А) 1-(7-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Наступний спосіб описаний у прикладі 49А. 1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (686мг, 2,00ммоль) реагував з 2-метилпропеналем (0,25мл, 3,00ммоль) з одержанням жовтого масла (94мг, 15%). (ТШХ 10% метанол/CH₂Cl₂ R_f 0,16).

В) Гідрохлорид 7-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11)3,5,7,9-пентаєну

1-(7-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (86мг, 0,27ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, використовуючи способи, що описано у прикладі 7 з одержанням кристалічної речовини (12,6мг). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,57 (br d, J = 11,5Гц, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, J = 11,6Гц, 1H). APCI MC m/e 225,0 [(M+1) $^+$].

Приклад 52

Гідрохлорид 7-етил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

А) 1-(7-етил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Наступний спосіб описаний у прикладі 49А, 1-(4-аміно-10-аза-35 трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (686мг, 2,00ммоль) реагував з 2-етилпропеналем (0,35мл, 3,60ммоль) з одержанням жовтого масла (110мг, 16%). (ТШХ 75% етилацетат/гексани R_f 0,32).

В) Гідрохлорид 7-етил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

1-(7-етил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (94мг, 0,28ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, використовуючи способи, що описано у прикладі 7 з одержанням кристалічної речовини (33мг). ¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD) (9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,56 (br d, J = 11,5Гц, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,05 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, J = 11,6Гц, 1H), 1,44 (t, J = 7,5Гц, 3H). APCI MS m/e 239,1 [(M+1)⁺]; Темп.плавл. 288-291 °C(з розкладанням); Аналіз: розраховано для C₁₆H₁₈N₂·2HCl·H₂O: C, 58,36; H, 6,73; N, 8,51. Знайдено C, 57,98; H, 5,99; N, 8,41.

Приклад 53

Гідрохлорид 8-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

А) 1-(8-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Наступний спосіб описаний у прикладі 49А, 1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (775мг, 2,52ммоль) реагував з 1-бутен-3-оном (0,32мл, 3,79ммоль) з одержанням жовтого масла. (424мг, 52%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,08).

В) 8-метил-5,14-діазатетрацикло[(10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

Гідрохлорид 1-(8-метил-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

(403мг, 1,26ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, використовуючи способи, що описано у прикладі 7, з одержанням кристалічної речовини (266мг). ¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 9,01 (d, J = 5,6Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,6Гц, 1H), 3,76 (br m, 2H), 3,58 (brd, J = 11,5Гц, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,33 (d, J = 11,6Гц, 1H). Аналіз: розраховано для C₁₅H₁₆N₂·2HCl·H₂O: C, 57,15; H, 6,39; N, 8,89. Знайдено C, 57,43; H, 6,44; N, 8,82.

Приклад 54

Гідрохлорид 5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-ону

А) Сіль літію 3,3-диметоксипропанової кислоти (Споріднено зі способами, що описані Alabaster, C. T. et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 2048-2056.)

Метилловий естер 3,3-диметоксипропанової кислоти (14,25г, 96,2ммоль) у тетрагідрофурані (100мл) обробляли LiOH·H₂O (2,5г, 106ммоль) та H₂O (2мл). Суміш доводили до кипіння під зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури та

азеотропно сушили з ТГФ (4 рази) з одержанням білої твердої речовини (13,3г).

В) 1-(4-(N-3,3'-диметокси-пропіонамід)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

Сіль літію 3,3-диметоксипропанової кислоти (840мг, 6,0ммоль) у тетрагідрофурані (15мл) обробляли краплями трифлуороцтовим ангідридом (0,85мл, 6,0ммоль) та перемішували протягом 15 хвилин. Утворений жовтий розчин додавали краплями у енергійно перемішувану суміш 1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанону (540мг, 2ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) та насиченому водному розчині NaHCO₃ (2мл). Через 3 години реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (тричі). Органічний шар промивали розсолем, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували до масла, яке очищали хроматографією на силікагелі з одержанням білої твердої речовини (477мг, 62%). (ТШХ 50% етилацетат/гексани R_f 0,37).

С) 1-(5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

1-(4-(N-3,3'-диметокси-пропіонамід)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (460мг, 1,19ммоль) обробляли трифлуороцтовою кислотою (4мл) 25 та перемішували протягом 18 годин, концентрували, розбавляли CH₂Cl₂ та H₂O. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (4 рази) та органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (40мл) та насиченим водним розчином NaCl, далі сушили через шар бавовни. Концентрація дала жовту тверду речовину (320мг, 83%).

Д) Гідрохлорид 5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-ону

1-(5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (540мг, 2ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, використовуючи способи, що описано у прикладі 7 з одержанням потрібної сполуки як рожевої кристалічної твердої речовини (72мг, 71%). ¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,42 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8Гц, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,56 (br s, 1H), 3,49 (dd, J = 12,4, 5,8Гц, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,23 (d, J = 11,6Гц, 1H). APCI MS m/e 227 [(M+1)⁺]; Темп.плавл. 300°C (з розкладанням); Аналіз: розраховано для C₁₄H₁₄N₂O·2HCl: C, 56,20; H, 5,39; N, 9,36. Знайдено C, 56,40; H, 5,63; N, 9,25.

Приклад 55

Гідрохлорид 6-хлор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

А) 1-(6-хлор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-пентаєн-1-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

1-(5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он-10-іл)-2,2,2-

трифлуоретанон (156мг, 0,49ммоль) обробляли POCl_3 (5мл) та нагрівали до 100°C при перемішуванні протягом 3 годин. Після концентрації у вакуумі, залишок розбавляли CH_2Cl_2 (15мл) та обережно обробляли насиченим розчином NaHCO_3 (10мл) при перемішуванні. Після уповільнення виділення CO_2 суміш розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (тричі). Органічний шар промивали водою та насиченим розчином NaCl , фільтрували крізь бавовну та концентрували до коричневого масла (217мг, 93%). (ТШХ етилацетат, R_f 0,3) ^1H ЯМР (400МГц, $^2\text{HCCl}_3$) δ 8,03 (d, J = 8,5Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,5Гц, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (d, J = 11,6Гц, 1H). APCI MC m/e 341,1 [(M+1) $^+$].

В) Гідрохлорид 6-хлор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,7,9-пентаєну

1-(6-хлор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (26мг, 0,076ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, використовуючи способи, що описано у прикладі 7 з одержанням потрібної сполуки як твердої речовини (5,8мг, 24%). ^1H ЯМР (вільна основа, 400МГц, $^2\text{HCCl}_3$) δ 8,01 (d, J = 8,5Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5Гц, 1H), 3,28 (brs, 1H), 3,24 (brs, 1H), 3,12 (br d, J = 12,5Гц, 2H), 2,96 (br d, J = 12,5Гц, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,6Гц, 1H). APCI MC m/e 245. 1 [(M+1) $^+$].

Приклад 56

Гідрохлорид 6-метокси-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,8]гексадека-2(10),3,5,7,9-пентаєну

А) Трет-бутиловий естер 6-хлор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-карбонової кислоти 6-хлор-5,14-

діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн (2,82г, 11,53ммоль) перетворювали у потрібну сполуку, як описано у прикладі 12А, з одержанням коричневого масла (3,55г, 89%). (ТШХ: 5% метанол/ CH_2Cl_2 , R_f 0,37).

В) Трет-бутиловий естер 6-метокси-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-карбонової кислоти

Металевий натрій (-12мг) розчиняли у метанолі (1мл) під азотом при перемішуванні та обробляли розчином трет-бутилового естеру 6-хлор-5,14-

діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-карбонової кислоти (118мг, 0,33ммоль) у метанолі (3мл) і довели до кипіння під зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували, концентрували, обробляли водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl та фільтрували через шар бавовни, далі концентрували до масла (165мг). (ТШХ: 5% метанол/ CH_2Cl_2 R_f 0,55).

С) Гідрохлорид 6-метокси-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

Трет-бутиловий естер 6-метокси-5,14-

діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-карбонової кислоти (138мг, 0,41ммоль) розчиняли у трифлуоро-цтовій кислоті (4мл), довели до кипіння під зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували та концентрували до масла, яке розчиняли у етилацетаті та обробляли сумішшю 3Н HCl /етилацетат (1мл). Після концентрації залишок перекристалізовували з суміші метанол/діетиловий етер з одержанням бежевої твердої речовини (51мг, 26%). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,77 (d, J = 9,5Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,5Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,65 (br s, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,50 (dd, J = 12,4,3,8Гц, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,24 (d, J = 11,6Гц, 1H). APCI MC m/e 241,2 [(M+1) $^+$]; Темп.плавл. 240, (темнішає), 275°C (з розкладанням); (ТШХ: 10% метанол (NH_3)/ CH_2Cl_2 , R_f 0,38).

Приклад 57

Гідрохлорид 6-хлор-10-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

А) 1-(6-хлор-10-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

3-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]-додека-2(7),3,5-триєн перетворювали у 1-(3-флуор-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]-додека-2(7),3,5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон способами, описаними у прикладі 7А. Цей продукт нітрували як описано у прикладі 7В. Утворену суміш нітрованих продуктів відновлювали, як описано у прикладі 8, далі перетворювали у хлорхінолін, як описано у прикладах 54 та 55. Ці продукти розділяли хроматографією на колонці на силікагелі з одержанням потрібної сполуки. (ТШХ: 50% етилацетат/гексани, R_f 0,50).

В) Гідрохлорид 6-хлор-10-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєну

1-(6-хлор-10-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон перетворювали у 6-хлор-10-флуор-5,14-діазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн способами, описаними у прикладі 1С. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,03 (dd, J = 8,5, 1,5Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,5Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,52 (br s, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,11 (dd, J = 12,8, 1,6Гц, 2H), 2,97 (ddd, J = 12,8, 2,5, 2,5Гц, 1H), 2,85 (ddd, J = 12,8, 2,5, 2,5Гц, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,06 (d, J = 10,8Гц, 1H). EI MC m/e 263 [M $^+$]. Цей матеріал перетворювали у потрібну сполуку, як описано у прикладі 7С.

Приклад 58

Гідрохлорид 5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(10),3,7,9-тетраєн-6-ону

А) 1-(5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0 2,11 ,0 4,9]гексадека-2(11),3,7,9-тетраєн-6-он-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон

1-(4,5-діаміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]-додека-2(7),3)5-триєн-10-іл)-2,2,2-трифлуоретанон (536мг, 1,88ммоль) перемішували у етанолі (4мл). Цю суміш

обробляли метил-2-гідроксил-2-метоксіяцетатом (0,203мл, 2,07ммоль) та перемішували при 70°C протягом 2,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Розтирання з метанолом та фільтрування дали світло-жовтий твердий продукт (337мг, 55%). (ТШХ 10% метанол/ CH_2Cl_2 R_f 0,57).

В) Гідрохлорид 5,8,14-триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраен-6-ону

1-(5,8,14-

триазатетрацикло[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]гексадека-2(11),3,7,9-тетраен-6-он-10-іл)-25 2,2,2-трифлуоретанон (145мг, 0,45ммоль) перетворювали у потрібну сполуку способами, описаними у прикладі 7С, з одержанням коричневої твердої речовини (26мг, 46%). ¹Н ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 3,28 (br d, J = 12,5Гц, 1H), 3,12 (br d, J = 12,5Гц, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (d, J = 12,0Гц, 1H). АРСІ МС m/e 228,2 [(M+1)⁺]; Темп.плав. 296, (темнішає), 310°C (з розкладанням); (ТШХ: 10% CH_2Cl_2 /метанол(NH_3), R_f 0,10).

Приклад 59

Тозилат 10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

А) 3-N-бензил-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-метано-1Н-3-бензазепін

Струм озону продували крізь розчин 4,00г бензонорборнадієну (1,4-дигідро-1,4-метаноафталіну) (28,1ммоль, 1,0 еквівалент) у 80мл метанолу при 35-78°C. Після появи блакитного кольору розчину утворення озону зупиняли через кілька хвилин, далі продували кисень протягом п'яти хвилин для знищення блакитного кольору. Далі розчин продували азотом протягом 20-40 хвилин для обезкиснення розчину. До холодного розчину додавали 0,199г 5% платини на вугіллі, 55% вологості за масою, (0,281ммоль, 0,001 еквівалент). Систему пасивували воднем при тиску до 40фунт/кв.дюйм та повільно нагрівали до кімнатної температури. Після повного відновлення озоніду (в межах 45-60 хвилин), додатково додавали до реакційної суміші при 0°C 0,798г 5% платини на вугіллі (0,112ммоль, 0,004 еквівалент), а потім 3,07мл бензиламіну (28,1ммоль, 1,0 еквівалент) та 0,561мл 96% мурашиної кислоти (14,0ммоль, 0,50 еквівалент). Систему знов піддавали тиску водню до 50фунт/кв.дюйм та давали нагрітися до кімнатної температури. Через 4 години реакційну суміш видаляли з реактору та фільтрували крізь шар броунмілериту, промивали 20мл метанолу. Цю реакційну суміш використовували у наступному етапі (приклад 59В), але виділення інтермедіату проводили так: фільтрат концентрували у вакуумі та розподіляли між 40мл метиленхлориду та 30мл насиченого водного розчину карбонату натрію; водний шар екстрагували іншими 30мл метиленхлориду; поєднані органічні шари сушили безводним сульфатом натрію та концентрували; залишок розчиняли у 10мл суміші 9:1 гексан/етилацетат та пропускали крізь шар силікагелю; а після концентрування фільтрату потрібну сполуку отримували як масло (3,34г,

48%): ¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7,22-7,19 (m, 7H), 6,93 (d, J = 8,0Гц, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,85 (d, J = 9,5Гц, 2H), 2,47 (d, J = 9,5Гц, 2H), 2,32-2,29 (m, 1H), 1,71 (d, J = 10,0Гц, 1H).

В) Тозилат 2,3,4,5-тетрагідро-1,5-метано-1Н-3-бензазепіну

Автоклав завантажували сирим 3-N-бензил-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-метано-1Н-3-бензазепіном (з прикладу 59А безпосередньо перед обробкою) у 10мл метанолу. До реакційної суміші додавали 3,74г моногідрату п-толуолсульфонові кислоти (19,7ммоль, 0,7 еквівалент) та 0,986г 20% гідроксиду платини на вугіллі, 50% вологості за масою (0,703ммоль, 0,025 еквівалент). Автоклав піддавали тиску водню до 50фунт/кв.дюйм та нагрівали до 40°C. Після нагрівання протягом 15 години автоклав охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували крізь броунмілерит, промиваючи метанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі та відділяли від 20мл ізопропанолу. Залишок знов розчиняли у 32мл ізопропанолу та нагрівали до 70°C. До гарячого розчину додавали 16мл гексану та утвореному розчину давали повільно охолонути при перемішуванні. Кристали, що утворилися перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Білі кристали фільтрували та сушили з одержанням 2,65 г (28%) тозилату 2,3,4,5-тетрагідро-1,5-метано-1Н-3-бензазепіну; темп.плав.: 207-208°C; ¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7,69 (d, J = 7,9Гц, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,9Гц, 2H), 3,37 (d, J = 11,2Гц, 4H), 3,30 (bs, 2H), 3,15 (d, J = 12,4Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,2Гц, 1H); ¹³С ЯМР (100МГц, CD₃OD): δ 140,8, 140,5, 139,1, 127,2, 127,2, 124,3, 122,3, 45,1, 39,7, 37,3, 18,7; ІЧ (КВг, см⁻¹): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492; Аналіз: розраховано для C₁₈H₂₁NO₃S: C, 65,23; H, 6,39; N, 4,23; Знайдено: C, 65,05; H, 6,48; N, 4,26.

Приклад 60

Тозилат 10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

А) Метиловий естер 3-оксо-індан-1-карбонової кислоти

Розчин 10,0г 3-оксо-індан-1-карбонової кислоти (56,8ммоль, 1,0 еквівалент) та 0,25мл концентрованої сульфатної кислоти у 20мл метанолу нагрівали до кипіння під зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш далі охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 100мл метил-трет-бутилового спирту. Органічний розчин промивали двічі 60мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію та раз 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічний шар сушили безводним сульфатом натрію та концентрували. Потрібну сполуку кристалізували як білу тверду речовину при концентрації (10,4г, 96%); темп.плав.: 46-47°C; ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,74 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,6Гц, 1H), 7,44 (t, J = 7,6Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 8,0, 3,4Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 19,1, 3,4Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 19,1, 8,0Гц, 1H); ¹³С ЯМР (100МГц, CD₃OD): δ

204,4, 172,5, 151,3, 136,5, 135,2, 129,1, 126,7, 124,1, 52,9, 43,8, 39,7; ІЧ (чистий, см^{-1}): 2954, 1710, 1602, 1462, 1435, 1403, 1319, 1241, 1206, 1168, 1092, 1044, 1014, 986, 881, 837, 760, 686, 580, 538.

В) Метилловий естер 3-ціано-3-триметилсиланілокси-індан-1-карбонової кислоти

До розчину метилового естеру 3,80г 3-оксо-індан-1-карбонової кислоти (20,0ммоль, 1 еквівалент) у 6мл толуолу та 2мл ацетонітрилу додавали 192мг йодиду цинку (0,600ммоль, 0,03еквівалент), а потім 3,47мл триметилсиліліціаніду (26,0ммоль, 1,3 еквівалент). Реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 5 годин. Реакційну суміш далі охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 12мл толуолу та 8мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Після перемішування суміші протягом 1 години шари розділяли. Органічний шар промивали іншими 8мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, а потім 8 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічний шар сушили безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням метилового естеру 3-ціано-3-триметилсиланілокси-індан-1-карбонової кислоти як масла (5,61г, 97%). Потрібну сполуку силілованого ціаногідрину отримували як суміш двох діастереомерів у співвідношенні 2:1: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (головний ізомер) δ 7,54-7,50 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 4,14 (t, J = 7,7Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 13,3, 7,5Гц, 1H), 2,79 (dd, J = 13,3, 7,5Гц, 1H), 0,26 (s, 9H); (другорядний ізомер) (7,59-7,55 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 4,29 (t, J = 7,5Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 13,7, 7,5Гц, 1H), 2,70 (dd, J = 13,7, 7,5Гц, 1H), 0,14 (s, 9H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3): (неідентифіковано) δ 172,3, 172,0, 142,3, 142,1, 140,1, 138,8, 130,8, 130,5, 129,1, 128,9, 125,8, 125,6, 124,7, 124,3, 120,8, 120,6, 75,4, 75,3, 52,7, 52,7, 47,4, 46,8, 45,6, 45,3, 1,4, 1,3; ІЧ (чистий, см^{-1}): 2956, 1739, 1477, 1436, 1253, 1197, 1169, 1135, 1092, 1033, 1011, 880, 843, 756, 623; Аналіз: розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 62,25; H, 6,62; N, 4,84; Знайдено: C, 62,20; H, 6,53; N, 4,92.

С) Метилловий естер 3-амінометил-індан-1-карбонової кислоти

До розчину 5,79г метилового естеру 3-ціано-3-триметилсиланілокси-індан-1-карбонової кислоти (20,0ммоль, 1,0 еквівалент) у 25мл метанолу додавали 5,71г моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (30,0ммоль, 1,5 еквівалент). Розчин перемішували протягом 15 хвилин, далі додавали 4,21г 20% гідроксиду паладію на вугіллі, 50% вологості за масою, (3,00ммоль, 0,15 еквівалент). Реакційну суміш піддавали дії водню при 50фунт/кв.дюйм протягом 24 годин. В цей час реакційну суміш фільтрували крізь броунмиле-рит та звичайно використовували фільтрат у наступному етапі (приклад 60D). Виділення потрібної сполуки проводили так: фільтрат концентрували у вакуумі; залишок розподіляли між 30мл метилхлориду та 20мл насиченого водного розчину карбонату натрію; водний шар екстрагували 15мл метилхлориду; поєднані водні шари промивали 40мл насиченого водного розчину хлориду натрію; органічний розчин

сушили безводним сульфатом натрію та концентрували, отримавши потрібну сполуку як масло (3,65г, 89%) зі співвідношенням діастереомерів приблизно 10:1; (головний діастереомер) ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,43 (dd, J = 6,9, 1,6Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 3H), 4,09 (t, J = 8,1Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 12,8, 4,7Гц, 1H), 2,98 (dd, J = 12,8, 7,3Гц, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 1,3 (bs, 2H).

Д) 9-оксо-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєн

До розчину метилового естеру 3-амінометил-індан-1-карбонової кислоти (припустимо 20,0ммоль, 1 еквівалент) у 50мл метанолу (сиря реакційна суміш з попереднього етапу, приклад 60C) додавали 3,84г трет-бутоксиду натрію (40,0ммоль, 2,0 еквівалент). Реакційну суміш нагрівали до кипіння під зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між 60мл етилацетату та 40мл 5% водного розчину гідрокарбонату натрію. Водний шар екстрагували двічі по 50 мл етилацетату. Поєднані органічні шари сушили безводним сульфатом натрію та концентрували з одержанням твердого матеріалу. Перекристалізація твердої речовини з 10мл толуолу дала білі кристали потрібної сполуки (1,78г, 51%). темп.плавл. = 172-173°C; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,33 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,22 (t, J = 7,6Гц, 1H), 7,18 (t, J = 7,6Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,68 (dd, J = 11,2, 4,1Гц, 1H), 3,55 (d, J = 3,7Гц, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,18 (d, J = 11,2Гц, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,32 (d, J = 11,2Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3): δ 173,6, 144,7, 144,6, 128,0, 127,7, 123,2, 122,9, 49,3, 47,9, 39,1, 38,4; ІЧ (чистий, см^{-1}): 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613; Аналіз: розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 76,28; H, 6,40; N, 8,09; Знайдено: C, 75,94; H, 6,27; N, 7,99.

Е) Тозилят 10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну

До розчину 1,38г 9-оксо-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-триєну (8,00ммоль, 1 еквівалент) у 8мл тетрагідрофурану додавали 603мг борогідриду натрію (16,0ммоль, 2,0 еквівалент), а потім повільно додавали 2,77мл діетилетерату трифлуориду бору (21,6ммоль, 2,7 еквівалент). Після припинення виділення газу реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 5 годин. Реакційну суміш далі охолоджували до кімнатної температури для додавання 10мл метанолу (додавали спершу краплями) та 0,125мл концентрованої гідрохлоридної кислоти. Нагрівання відновлювали для кипіння під зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш далі охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли 20мл 20% водного розчину гідроксиду натрію, а потім 30мл метил-трет-бутилового етеру. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, далі водний шар екстрагували іншими 30мл метил-трет-бутилового етеру. Поєднані органічні шари промивали 40мл насиченого водного розчину

хлориду натрію та сушили безводним сульфатом натрію. Після концентрування у вакуумі додавали 1,67г моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (8,80ммоль, 1,1 еквівалент) з 20мл ізопропанолу. Розчин нагрівали до гомогенності, далі давали поступово охолонути до кімнатної температури при перемішуванні. Білі кристали потрібної сполуки утворювалися та їх збирали фільтруванням (2,17г, 81%). темп.плавл.: 207-208°C; ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,69 (d, J = 7,9Гц, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,9Гц, 2H),

3,37 (d, J = 11,2Гц, 4H), 3,30 (bs, 2H), 3,15 (d, J = 12,4Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,2Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CD_3OD): δ 140,8, 140,5, 139,1, 127,2, 127,2, 124,3, 122,3, 45,1, 39,7, 37,3, 18,7; IR (KBr, cm^{-1}): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492; Аналіз: розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65,23; H, 6,39; N, 4,23; Знайдено: C, 65,05; H, 6,48; N, 4,26.