



HU000229482B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 482**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 04580**(22) A bejelentés napja: **2001. 02. 08.**(40) A közzététel napja: **2003. 04. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2014. 01. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 221/22** (2006.01)**A61K 314/35** (2006.01)**C07D 471/08** (2006.01)**C07D 498/08** (2006.01)**C07D 513/08** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/IB 01/00153

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0162736

(30) Elsőbbségi adatok:

09/514,002**2000. 02. 25.****US**

(72) Feltaláló(k):

Coe, Jotham Wadsworth, Groton, Connecticut (US)**Brooks, Paige Roanne Palmer, Groton, Connecticut
(US)**

(73) Jogosult(ak):

**Pfizer Products Inc., Groton, Connecticut
(US)**

(74) Képviselő:

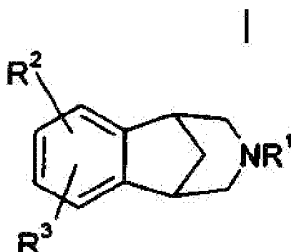
**dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54)

Arilgyűrűvel kondenzált azapoliciklusos vegyületek

(57) Kivonat

A találmány tárgyát (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik - ahol a vegyületek köre a leírásban megadott -; a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a fenti vegyületek neurológiai és pszichológiai rendellenességek kezelésében történő alkalmazása képezi.



ARILGYÜRÜVEL KONDENZÁLT AZAPOLICIKLUSOS VEGYÜLETEK

A találmány aril-kondenzált azapoliciklusos vegyületekre vonatkozik, amelyeket az alábbiakban az (I) általános képlettel definiálunk. Az (I) általános képletű vegyületek neuronális nikotinos acetilkolin-specifikus receptorhelyekhez kötődnek, és kolinerg funkció módosítására alkalmazhatók. Az ilyen vegyületek gyulladásos bélbetegség (beleértve a korlátozás szándéka nélkül a fekélyes colitist, a pyoderma gangrenosumot és a Crohn-betegséget), irritábilis bél szindróma, göresös disztónia, krónikus fájdalom, akut fájdalom, hasi sprue, pouchitis, érszűkület, szorongás, pánikbetegség, depresszió, dipoláros rendellenesség, autizmus, alvási rendellenességek, jet lag, amiotrófiás laterális szklerózis (ALS), észlelőképesség zavara, magasvérnyomás, bulimia, anorexia, elhízás, szív-arrithmiák, gyomorsav túltengés, fekélyek, phaeochromocytoma, progresszív szupranukleáris bénulás, kémiai függőségek és addikciók [például nikotintól (és/vagy dohánytermékektől), alkoholtól, benzodiazepinektől, barbiturátoktól, opioidoktól vagy kokaintól való függőség vagy addikció], fejfájás, migrén, gutaütés, traumás agysérülés (TBI), gyötrő-kényszeres rendellenesség (OCD), pszichózis, Huntington-chorea, retaldált mozgászavar, fokozott mozgékonyág, diszlexia, skizofrénia, multiinfarktusos elmebaj, az emlékezet öregedéssel kapcsolatos romlása, epilepszia, beleértve a petit mal-hiányos epilepsziát, Alzheimer típusú szenilis elmebaj (AD), Parkinson-kór (PD), figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség (ADHD) és Tourette-szindróma kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek kombinációban is alkalmazhatók antidepresszánsokkal, például triciklusos antidepresszánsokkal vagy szerotonin újrafelvétel-gátló antidepresszánsokkal (SRI) AD-vel, PD-vel, gutaütéssel, Huntington-choreával és traumás agysérüléssel (TBI) kapcsolatos felismerőképesség romlás és depresszió kezelésére, muszkarinos agonistákkal kombinációban mind a centrális muszkarinos, mind a niko-

tinós receptorok stimulálására, például ALS, felismerési zavar, az emlékezet öregedéssel kapcsolatos romlása, AD, PD, gutaütés, Huntington-chorea és TBI kezelésére; neurotróf faktorokkal, például NGF-fel kombinációban a kolinerg serkentés maximalizálására, például ALS, észlelőképessé zavar, az emlékezet öregedéssel összefüggő romlása, AD, PD, gutaütés, Huntington-chorea és TBI kezelésére, vagy az AD kifejlődésének lassítására vagy megállítására alkalmas szerekkel kombinációban, amilyenek például az emlékezetjavítók, amiloid aggregáció inhibitorok, szekretáz inhibitorok, tau-kináz inhibitorok, neuronális gyulladásgátló szerek és ösztrogénszerű terápia.

Az US 08/963852 számon 1997. november 4-én benyújtott szabadalmi bejelentésben ismertetnek olyan vegyületeket, amelyek neuronális nikotinos receptorhelyekhez kötődnek. Ez a bejelentés saját korábbi bejelentésünk, amelynek tartalmát leírásunkba referenciaként beépítettük.

A találmányt összefoglalóan az alábbiakban ismertetjük.

A találmány tárgyát (I) általános képletű aril-kondenzált azapolíciklusos vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik képezik, a fenti képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, nem-konjugált 3-6 szénatomos alkenilcsoport, benzilcsoport, $XC(=O)R^{13}$ általános képletű csoport vagy $-CH_2CH_2-O-(1-4$ szénatomos alkil)csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, hidroxilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, halogénatom, cianocsoport, $-SO_q(1-6$ szénatomos alkil) általános képletű csoport, ahol q értéke 0, 1 vagy 2, (1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$ általános képletű csoport, aril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy aril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport, ahol aril jelentése fenil- vagy naftilcsoport; heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport, ahol heteroaril jelentése 5-7 tagú

aromás gyűrű, amely oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz; X^2 -(0-6 szénatomos alkil)- vagy X^2 -(1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol X^2 jelentése hiányzik vagy (1-6 szénatomos alkil)-amino-csoportot vagy (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoportot jelent, és ahol az X^2 -(0-6 szénatomos alkil)-, vagy X^2 -(1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoportokban lévő 0-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-(0-6 szénatomos alkil)-maradékok legalább egy szénatomot tartalmaznak, és ahol a fenti 0-6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-maradékok 1-3 szénatomja adott esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal van helyettesítve, azzal a megkötéssel, hogy bármely két ilyen heteroatomot legalább két szénatomnak kell egymástól elválasztania, és ahol a fenti 0-6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-maradékokban lévő bármely alkilmaradék adott esetben 2-7 fluoratommal lehet szubsztituálva, és ahol a fenti aril-(0-3 szénatomos alkil)- és heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-csoportokban lévő alkilmaradékok egy szénatomja adott esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet helyettesítve, és ahol a fenti aril- és heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehetnek szubsztituálva, amelyeket egymástól függetlenül adott esetben 1-7 fluoratommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben 2-7 fluoratommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom (például klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom), 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, hidroxilcsoport, nitrocs csoport, cianocsoport, aminocsoport, (1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ és $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ általános képletű csoport közül választunk; vagy

R^2 és R^3 azokkal a szénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-7

tagú monociklusos vagy 10-14 tagú biciklusos, karbociklusos gyűrűt alkotnak, amely lehet telített vagy telítetlen, ahol a fenti monociklusos gyűrűnek 1-3 nem-kondenzált szénatomja, és a fenti biciklusos gyűrűk 1-5 szénatomja, amely nem része az (I) képletben lévő benzogyűrűnek, adott esetben egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- vagy kénatommal lehet helyettesítve, és ahol a fenti monociklusos és biciklusos gyűrűk adott esetben egy vagy több, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehetnek szubsztituálva a monociklusos gyűrűk esetén, és 0-3 szubsztituenssel a biciklusos gyűrűk esetén, amely szubsztituenseket egymástól függetlenül az alábbiak közül választjuk: 0-6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az összes szénatomok száma nem haladja meg a hatot, és ahol az alkylmaradékok bármelyike adott esetben 1-7 fluor-atommal lehet szubsztituálva; nitrocsoport, oxocsoport, cianocsoport, halogénatom, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, hidroxilcsoport, aminocsoport, (1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, (1-6 szénatomos alkil)₂-aminocsoport, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³ és -XC(=O)R¹³ általános képletű csoport;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R¹³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R⁵ és R⁶, vagy R⁷ és R⁸ azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidin-, piperidin-, morfolin-, azetidin-, piperazin-, N-(1-6 szénatomos alkil)-piperazin- vagy tiomorfolingyűrűt alkotnak, vagy olyan tiomorfolingyűrűt, amelyben a gyűrű kénatomja szulfoxiddal vagy szulfonnal van helyettesítve; és

X jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilénecsoport; azzal a megkötéssel, hogy (a) R¹, R² és R³ közül legalább az egyik jelentése kötelezően hidrogénatomtól eltérő és (b) ha R² és R³ jelentése hidrogénatom, R¹ jelentése hidrogénatomtól, 1-6 szénatomos alkilcsoporttól vagy nem-konjugált 3-6 szénatomos alkenilcsoporttól eltérő, az alábbi csoportból megválasztva:

(+)-5,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trién-6-on;

(+)-6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-2-fluor-N-(4-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-5-il)-benzamid;

(+)-6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

(+)-5-oxo-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

(+)-6-metil-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-7-dimetilamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-5-oxa-7-metil-6-oxo-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;

(+)-1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-1-etanon;

(+)-6-metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-6-metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-

2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén;

(+)-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-tetraén-6-on;

(+)-4-metil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-N¹-[10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il]acetamid;

(+)-4-klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-3-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol;

(+)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-ol;

(+)-N⁴,N⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonamid;

(+)-4-(1-pirrolidinilszulfonil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etinil-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-etinil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

- (+)-5-klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;
- (+)-4-etinil-5-klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-4-fluor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-4-klór-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;
- (+)-4-etinil-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-3-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-4-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il-cianid;
- (+)-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;
- (+)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;
- (+)-6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;
- (+)-7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;
- (+)-7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;
- (+)-8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;
- (+)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-tetraén-6-on;
- (+)-6-klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;
- (+)-6-metoxi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;
- (+)-6-klór-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-

2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-klór-3-fluor-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-

2(11),3,5,7,9-pentaén;

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

„Kezelés” alatt a leírásban egy rendellenesség vagy állapot, vagy az ilyen rendellenesség vagy állapot egy vagy több tünetének reverzálását, enyhítését, kifejlődésének gátlását vagy megelőzését értjük, amelyre a kifejezés vonatkozik. „Kezelni” alatt értjük magát a kezelés aktusát is.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek összes radiojelzett formái is. Előnyös radiojelzett (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben a radiojelzést ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I és ¹²⁵I közül választjuk. A fenti radiojelzett vegyületek kutatási és diagnosztikai eszközként alkalmazhatók metabolizmus vizsgálatokban, például farmakokinetikai vizsgálatokban, stb., és kötődési vizsgálatokban, mind állatban, mind emberben.

A találmány gyógyászati készítményre is vonatkozik nikotinrabság csökkentésére vagy a dohányzás beszüntetésének vagy csökkentésének elősegítésére történő alkalmazásra egy emlősben, beleértve az embert is, amely egy (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója nikotinrabságot csökkentő vagy dohányzás beszüntetését vagy csökkentését elősegítő mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá egy (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása egy emlősnél, beleértve az embert is, nikotinrabságot csökkentő vagy dohányzás beszüntetését vagy csökkentését elősegítő gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása gyulladásos bélbetegség (beleértve a korlátozás szándéka nélkül a fekélyes colitist, a pyoderma gangrenosumot és a Crohn-betegséget), irritábilis bél szindróma, görcsös disztónia, krónikus fájdalom, akut fájdalom, hasi sprue, pouchitis, érszűkület, szorongás, pánikbetegség, depresszió, dipoláros rendellenesség, autizmus, alvási rendellenességek, jet lag, amiotrófiás

laterális szklerózis (ALS), észlelőkéesség zavara, magasvérnyomás, bulimia, anorexia, elhízás, szív-arrithmiák, gyomorsav túltengés, fekélyek, phaeochromocytoma, progresszív szupranukleáris bénulás, kémiai függőségek és addikciók [például nikotintól (és/vagy dohánytermékektől), alkoholtól, benzodiazepinektől, barbiturátoktól, opioidoktól vagy kokaintól való függőség vagy addikció], fejfájás, migrén, gutaütés, traumás agysérülés (TBI), gyötrő-kényszeres rendellenesség (OCD), pszichózis, Huntington-chorea, retaldált mozgászavar, fokozott mozgékony-ság, diszlexia, skizofrénia, multiinfarktusos elmebaj, az emlékezet öregedéssel kapcsolatos romlása, epilepszia, beleértve a petit mal hiányos epilepsziát, Alzheimer típusú szenilis elmebaj (AD), Parkinson-kór (PD), figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség (ADHD) és Tourette-szindróma közül választott rendellenesség vagy állapot kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány tárgyát képezi továbbá gyógyászati készítmény gyulladá-sos bélbetegség (beleértve a korlátozás szándéka nélkül a fekélyes colitist, a pyoderma gangrenosumot és a Crohn-betegséget), irritábilis bél szindróma, görcsös disztónia, krónikus fájdalom, akut fájdalom, hasi sprue, pouchitis, érszűkület, szorongás, pánikbetegség, depresszió, dipoláros rendellenesség, autizmus, alvási rendellenességek, jet lag, amiotrófiás laterális szklerózis (ALS), észlelőkéesség zavara, magasvérnyomás, bulimia, anorexia, elhízás, szív-arrithmiák, gyomorsav túltengés, fekélyek, phaeochromocytoma, progresszív szupranukleáris bénulás, kémiai függőségek és addikciók [például nikotintól (és/vagy dohánytermékektől), alkoholtól, benzodiazepinektől, barbiturátoktól, opioidoktól vagy kokaintól való függőség vagy addikció], fejfájás, migrén, gutaütés, traumás agysérülés (TBI), gyötrő-kényszeres rendellenesség (OCD), pszichózis, Huntington-chorea, retaldált mozgászavar, fokozott mozgékony-ság, diszlexia, skizofrénia, multiinfarktusos elmebaj, az emlékezet öregedéssel kapcsolatos romlása, epilepszia, beleértve a petit mal-hiányos epilepsziát, Alzheimer típusú szenilis elmebaj (AD), Parkinson-kór (PD), figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség (ADHD) és Tourette-szindróma közül választott rendellenesség vagy betegség kezelésére va-

lamely emlősben, amely készítmény egy (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója hatékony mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói is. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira példaként említhetők a sósavval, p-toluolszulfonsavval, fumársavval, citromsavval, borostyánkősavval, szalicilsavval, oxálsavval, hidrogén-bromiddal, foszforsavval, metánszulfonsavval, borkősavval, almasavval, di(p-toluoil)-borkősavval és mandulasavval alkotott sók, valamint bázikus vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak előállítására szakember által ismert módon alkalmazott egyéb savakkal alkotott sók. Egyéb lehetséges savaddíciós sók például a gyógyászatilag elfogadható anionokat tartalmazó sók, például a hidrojodid, nitrát, szulfát vagy biszulfát, foszfát és savanyú foszfát, acetát, laktát, glükonát, szacharát, benzoát, metánszulfonát, etánszulfonát, benzolszulfonát és pamoát [azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)] sók.

A találmányt részletesen az alábbiakban ismertetjük.

Hacsak egyébként nem említjük, R^1 - R^{19} , m, P és P' jelentése és az (I) általános képletű vegyület a reakcióvázlatokban és azok tárgyalásában a fentiekben definiált. Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az alábbiakban az 1-10. reakcióvázlatokra hivatkozva ismertetjük.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban a (III) képletű kiindulási anyagot trifluorecetsav-anhidriddel reagáltatjuk piridin jelenlétében, így (IV) képletű vegyületet kapunk. Ezt a reakciót tipikusan metilén-kloridban hajtjuk végre körülbelül 0 °C és körülbelül szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. Szakember számára ismertek egyéb módszerek is a trifluoracetil védőcsoport bevitelére.

A (IV) képletű vegyületet ezután (IIA) képletű dinitro-származékká alakítjuk az alábbiak szerint. A (IV) képletű vegyületet legalább 4 ekvivalens trifluormetánszulfonsav (CF_3SO_2OH) és 2-3 ekvivalens salétromsav elegyéhez adjuk klórozott szénhidrogén oldószerben, például kloroformban, diklóretánban (DCE) vagy metilén-kloridban. A kapott elegyet

körülbelül 5-24 órán keresztül reagáltatjuk. Mindkét fenti reakciót általában körülbelül -78°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsékleten, körülbelül 2 órán keresztül végezzük, majd az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni a fennmaradó időben.

A (IIA) képletű vegyületet szakember számára ismert körülmények között redukálva kapjuk a (IIB) képletű vegyületet. Ezt a redukciót például hidrogén és palládiumkatalizátor, például palládium-hidroxid vagy szénhordozós palládium alkalmazásával hajthatjuk végre, a reakciót metanolban játszhatjuk le szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten. Az 1. reakcióvázlaton látható eljárást trifluoracetilcsoporttól eltérő nitrogén-védőcsoporttal is végrehajthatjuk, amely védőcsoport megválasztása szakember számára nem jelent problémát. A leírásban ismertetett eljárásokban alkalmazható egyéb megfelelő nitrogén-védőcsoportok például a $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ és $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ csoport. Ezeket a csoportokat szakirodalomban ismertetett eljárásokkal vihetjük be és távolíthatjuk el [lásd T. W. Greene és G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, New York, 1991)].

A 2. reakcióvázlatot tekintve a (IIA) képletű vegyületet a megfelelő, trifluoracetyl-védőcsoport helyett t-Boc védőcsoportot tartalmazó (VIA) képletű vegyületté alakítjuk át oly módon, hogy a kiindulási vegyületet először alkálifém- vagy alkáliföldfém-(vagy ammónium-)hidroxiddal vagy -karbonáttal reagáltatjuk, majd a fenti reakcióból izolált terméket di(terc-butyl)-dikarbonáttal reagáltatjuk. Noha ebben az esetben t-Boc csoportot alkalmaztunk, szakember által ismert bármely egyéb nitrogén-védőcsoport is alkalmazható. Az alkálifém- vagy alkáliföldfém- vagy ammónium-hidroxiddal vagy -karbonáttal történő reagáltatást általában vizes alkoholban, dioxánban vagy tetrahidrofuránban (THF) végezzük körülbelül szobahőmérséklet és körülbelül 70°C közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 70°C -on, körülbelül 1 - körülbelül 24 órán keresztül. A fenti reakcióból izolált, védetlen amin vagy annak savaddíciós sója reagáltatását di(terc-butyl)-dikarbonáttal előnyösen oldószerben,

például THF-ben, dioxánban vagy metilén-kloridban végezzük körülbelül 0 °C és körülbelül szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. Ezt a reakciót adott esetben bázis jelenlétében hajthatjuk végre. Ha reaktánsként az amin sóját alkalmazzuk, előnyös egy bázis alkalmazása. A kapott (VIA) képletű vegyületet megfelelő (VIB) képletű diamínoszármazékká alakíthatjuk át a fentiekben a (IIA) képletű dinitrovegyület (IIB) általános képletű diamínovegyületté történő átalakítására ismertetett eljárással, vagy egy nitrocsoport redukálására szokásosan alkalmazott egyéb eljárással, így például cink-, ón- vagy vas-mediálta redukciókkal, stb.

A (VIB) képletű vegyület átalakítását a kívánt (VII) általános képletű vegyületté úgy végezhetjük, hogy a (VIB) képletű vegyületet egy (XXIIA) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{10} jelentése hidrogénatom, adott esetben 1-7 fluoratómmal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril-(0-3 szénatomos alkil)-csoport, ahol az arilcsoport jelentése fenil- vagy naftilcsoport, vagy heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-csoport, ahol a heteroarilcsoport jelentése 5-7 tagú aromás gyűrű, amely oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz, és a fenti aril- és heteroarilcsoportok mindegyike adott esetben egy vagy több, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehet szubsztituálva, amelyeket egymástól függetlenül adott esetben 1-7 fluoratómmal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben 1-7 fluoratómmal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxycsoport és cianocsoport közül választunk - reagáltatunk. A fenti reakció előnyös oldószere az etanol és ecetsav 10:1 arányú elegye. A reakcióhőmérséklet körülbelül 40 °C és körülbelül 100 °C között változhat, előnyösen körülbelül 60 °C. Egyéb megfelelő oldószerek például az ecetsav, etanol és izopropanol.

A (VII) általános képletű vegyületek (VIB) képletű vegyületből történő előállítására egyéb eljárásokat ismertetnek például Segelstein és munkatársai [Tetrahedron Lett. 34, 1897 (1993)].

A (VII) általános képletű vegyületből a t-Boc védőcsoportot eltávolítva kapjuk a megfelelő (IA) általános képletű vegyületet. A védőcsoportot szakember számára ismert eljárásokkal távolíthatjuk el. Például a (VII) általános képletű vegyületet vízmentes savval, így például hid-

rogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, metánszulfonsavval vagy trifluor-ecetsavval, előnyösen hidrogén-kloriddal kezelhetjük etil-acetátban, körülbelül 0 °C és körülbelül 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet és körülbelül 70 °C közötti hőmérsékleten, körülbelül 1 - 24 órán keresztül.

A (VII) általános képletű vegyületet a megfelelő (IB) általános képletű vegyületté is átalakíthatjuk oly módon, hogy egy $R^{17}Z$ általános képletű vegyülettel - ahol R^{17} jelentése R^{10} jelentésével együtt a fent megadott, és Z jelentése kilépőcsoport, például halogénatom vagy szulfonát-csoport (például klór-, brómatom, mezilát- vagy tozilát-csoport) - reagáltatjuk bázis, például alkálifém-hidrid, -hidroxid vagy -karbonát, előnyösen kálium-hidroxid jelenlétében, poláris oldószerben, például vízben, dimetil-szulfoxidban (DMSO), THF-ben vagy DMF-ben, előnyösen DMSO és víz elegyében, majd a védőcsoportot a fent leírtak szerint eltávolítjuk. Az $R^{17}Z$ általános képletű vegyülettel való reagáltatást általában körülbelül szobahőmérséklet és körülbelül 100 °C, előnyösen körülbelül 50 °C hőmérsékleten hajtjuk végre körülbelül 5 óra alatt.

A 3. reakcióvázlaton egy másik eljárást szemléltetünk az (IB) általános képletű vegyületek előállítására (VIA) képletű vegyületből. Ezzel az eljárással előnyösen olyan (IB) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R^{17} egy nagy térkitöltésű csoportot, például aril- vagy heteroaril-tartalmú csoportot jelent, vagy ha R^{17} nem vihető be a 2. reakcióvázlaton szemléltetett alkilezéssel vagy aril-szubsztitúciós eljárással. A 3. reakcióvázlatra hivatkozva a (VIIA) képletű vegyületet egy megfelelő $R^{17}NH_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk poláris oldószerben, például THF-ben, DMF-ben vagy DMSO-ban, előnyösen THF-ben, körülbelül szobahőmérséklet és körülbelül 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen refluxhőmérsékleten, körülbelül 4 - 18 órán keresztül. A kapott (XXIII) általános képletű vegyületet ezután megfelelő (XXIV) általános képletű vegyületté alakítjuk oly módon, hogy a nitrocsoportot ismert módon aminocsoporttá redukáljuk. Ezeket az eljárásokat a fentiekben a (IIA) általános képletű vegyületek (IIB) általános képletű vegyületekké történő átalakítására az 1. reakcióvázlattal kapcsolatban ismertet-

tük, és a kísérleti részben a 12B és 18B példákkal szemléltetjük. Ezután az imidazolgyűrű zárásával kapjuk a megfelelő (XXV) általános képletű vegyületet, a gyűrűzárást úgy végezhetjük, hogy a (XXIV) általános képletű vegyületet egy (XXIIA) általános képletű vegyülettel - ahol R^{10} jelentése a fent megadott - reagáltatjuk, a reakciót a (VIB) képletű vegyület (VII) általános képletű vegyületté történő átalakítására ismertetett módon hajtjuk végre.

A (XXV) általános képletű vegyületből a védőcsoport eltávolításával kapjuk a megfelelő (IB) általános képletű vegyületet. Ezt szakember számára jól ismert módon végezhetjük, például az (IA) általános képletű vegyületek (VII) általános képletű vegyületekből történő előállítására fent ismertetett módon.

A 4. reakcióvázlaton eljárást ismertetünk (IC) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^{10} és R^{17} jelentése a fent megadott. A 4. reakcióvázlatot tekintve a (VIB) képletű vegyületet - vagy analóg módon az 1. reakcióvázlatban feltüntetett (IIB) képletű vegyületet - egy (XXXIA) képletű vegyülettel (nátrium-biszulfit-etándion addíciós adduktum) reagáltatjuk vízben vagy egyéb poláris oldószerben, például THF-ben, DMF-ben vagy DMSO-ban, előnyösen víz és egy vízzel elegyedő oldószer, például THF elegyében, körülbelül 1 - 4 órán keresztül. A reakcióhőmérséklet körülbelül 40 °C és körülbelül 100 °C között változhat, előnyösen refluxhőmérséklet közelében lehet.

Alternatív módon a (VIB) képletű vegyületet egy (XXXII) általános képletű vegyülettel is reagáltathatjuk (kettős kondenzációs reakció) poláris oldószerben, vízben vagy ecetsavban, előnyösen víz és THF elegyében. A reakciót tipikusan körülbelül 40 °C és körülbelül 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen refluxhőmérsékleten hajtjuk végre körülbelül 2 - 4 órán keresztül. Az (IC) általános képletű kívánt kinoxolint ezután a fenti reakciók bármelyikével előállított vegyület védőcsoportmentesítésével állíthatjuk elő, a védőcsoport eltávolítását a (VII) általános képletű vegyület (IA) általános képletű vegyületté történő átalakítására a fentiekben ismertetett módon hajthatjuk végre. Alternatív módon a 4. reakcióvázlatban a (VIB) képletű vegyület helyett az 1. reakcióvázlatban fel-

tüntetett (IIB) képletű vegyületet is analóg módon alkalmazhatjuk ebben az eljárásban, a védőcsoport eltávolítását a 2. reakcióvázlattal kapcsolatban ismertetett módon [azaz a (IIA) általános képletű vegyületek (VIA) általános képletű vegyületté történő átalakítására alkalmazott eljárással] végezhetjük, így végül (IC) általános képletű vegyületet kapunk. Általánosságban egyéb nitrogén-védőcsoportok is ugyanúgy megfelelnek a 4. reakcióvázlat szerinti eljárásban.

Az 5. reakcióvázlattal szemléltetjük az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását, amelyekben R^2 és R^3 a benzogyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódnak, benzoxazol gyűrűrendszeret alkotnak. Egy ilyen vegyületet - amelyben R^1 jelentése hidrogénatom - ábrázolunk az 5. reakcióvázlaton az (IE) általános képlettel. Az 5. reakcióvázlatra utalva a (XXII) általános képletű vegyületet - ahol Y jelentése nitrocsoport, halogénatom, trifluormetánszulfonát vagy diazóniumsó - kálium-acetáttal vagy egyéb alkálifém- vagy alkáliföldfém-karboxiláttal reagáltatunk oldószerben, például dimetil-szulfoxidban (DMSO), DMF-ben vagy acetonitrilben, előnyösen DMSO-ban. Ezt a reakciót általában körülbelül 12 - 24 óra alatt hagyjuk lejátszódni. A reakcióhőmérséklet körülbelül 70 °C és körülbelül 140 °C között változhat, előnyösen körülbelül 100 °C-on dolgozunk.

A fenti reakció termékeként (VIII) képletű vegyületet kapunk, amelyet azután az alábbi eljárással alakíthatunk a kívánt (IE) általános képletű vegyületté. Először a (VIII) képletű vegyületet hidrogénnel és palládium- vagy platinakatalizátorral, például palládium-hidroxiddal, metanolban, körülbelül 0 °C és körülbelül 70 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet közelében reagáltatva a megfelelő aminoszármazékká redukáljuk. A reakcióterméket ezután egy $R^{10}COCl$ általános képletű sav-kloriddal vagy egy $(R^{10}CO)_2O$ általános képletű savan-hidriddel, vagy egy $R^{10}C(OC_2H_5)_3$ általános képletű vegyülettel - ahol R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - reagáltatjuk megfelelő inert oldószerben, például dekalinban, klór-benzolban vagy xilolokban. Előnyös a xilolok elegye. Ezt a reakciót tipikusan körülbelül 120 - 150 °C-on, előnyösen körülbelül 140 °C-on játszátjuk le. Ha reaktánsként

$R^{10}COCl$ általános képletű vegyületet alkalmazunk, előnyösen sztöchiometrikus mennyiségű trietil-amint (TEA) vagy egyéb szerves tercier amin bázist és katalitikus mennyiségű piridinium-p-toluolszulfonsavat vagy piridinium-p-toluolszulfonátot (PPTs) is adunk a reakcióelegyhez. Ha a reaktánsként $R^{10}C(OC_2H_5)_3$ általános képletű vegyületet alkalmazunk, a reakcióelegyhez előnyösen katalitikus mennyiségű PPTs-t adunk.

A trifluoracetilcsoport mint nitrogén-védőcsoport eltávolításával kapjuk a kívánt (IE) általános képletű vegyületet. A védőcsoport eltávolítását szakember számára ismert módon végezhetjük, például a védett vegyületet egy rövid szénláncú alkanollal vagy vizes alkálifém- vagy alkáliföldfém-(ammónium-)hidroxiddal vagy -karbonáttal, előnyösen vizes nátrium-karbonáttal reagáltatjuk körülbelül $50\text{ }^{\circ}C$ és körülbelül $100\text{ }^{\circ}C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül $70\text{ }^{\circ}C$, körülbelül 2 - 6 órán keresztül.

A 6. reakcióvázlaton szemléltetjük az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 és R^3 azzal a benzogyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódnak, benzotriazolgyűrűrendszert alkotnak. A 6. reakcióvázlatot tekintve a (III) képletű vegyületet trifluorecetsav-anhidriddel reagáltatva gyűrű-nitrogénjén trifluoracetilcsoporttal védett megfelelő vegyületté alakítjuk, és az így kapott nitrogén-védett vegyületet ezután 2 ekvivalens trifluormetánszulfonsav-anhidriddel és 1 ekvivalens salétromsavval reagáltatva kapjuk a megfelelő (IX) képletű vegyületet, amelyben egyetlen nitrocsoporthoz szubsztituens van a benzogyűrűn. A trifluorecetsavval történő reagáltatást tipikusan piridin jelenlétében hajtjuk végre. Mindkét fenti reakciót tipikusan a reakció szempontjából inert oldószerben, például klórozott szénhidrogén oldószerben, előnyösen metilén-kloridban játszhatjuk le, körülbelül $0\text{ }^{\circ}C$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten.

A fenti átalakítást szakember számára ismert egyéb nitráló eljárásokkal is végrehajthatjuk. A nitrocsoporthoz redukálását amincsoporttá a fentiekben már ismertetett módon hajthatjuk végre, a reakció terméke-

ként (IX') képletű vegyületet kapunk.

A (IX') képletű vegyületet ezután egy $R^{10}COX$ általános képletű karbonsav-halogeniddel vagy egy $(R^{10}CO)_2O$ általános képletű karbonsav-anhidriddel - ahol X jelentése halogénatom és R^{10} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport - reagáltatjuk piridin, TEA, vagy egyéb tercier amin bázis jelenlétében, a reakció termékeként (X) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet azután (XXXIII) képletű Lawesson-reagenssel reagáltatva alakíthatunk át a kívánt (XI) általános képletű vegyületté.

Az $R^{10}COX$ (ahol X jelentése halogénatom) vagy $(R^{10}CO)_2O$ általános képletű vegyülettel történő reagáltatást általában körülbelül $0\text{ }^{\circ}C$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet közelében végezhetjük. A Lawesson-reagenssel történő reagáltatást általában a reakció szempontjából inert oldószerben, például benzolban vagy toluolban, előnyösen toluolban végezzük, körülbelül szobahőmérséklet és körülbelül refluxhőmérséklet közötti hőmérsékleten, a reakcióelegy hőmérséklete előnyösen refluxhőmérséklet közelében van.

A benzotriazolgyűrűvé történő gyűrűzárást és a nitrogén-védőcsoport eltávolításával a kívánt (IF) általános képletű vegyület előállítását úgy végezhetjük, hogy a (XI) általános képletű vegyületet kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-mal és nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk víz és metanol elegyében ($NaOH/H_2O/CH_3OH$), körülbelül $50\text{ }^{\circ}C$ és körülbelül $70\text{ }^{\circ}C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül $60\text{ }^{\circ}C$ -on, körülbelül 1,5 órán keresztül.

A 7. reakcióvázlaton szemléltetjük a (III) általános képletű vegyületek előállítását, amelyeket kiindulási anyagként alkalmazunk az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban, vagy az (IG) általános képletű vegyületek előállítását, ahol R^2 és R^3 gyűrűt alkotnak (a reakcióvázlatban A-gyűrűvel jelölve) az (I) általános képletű vegyületekre fentiekben definiált módon. A 7. reakcióvázlatot tekintve a (XII) általános képletű vegyületet - ahol X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, de X^1 és X^2 közül legalább az egyik jelentése Br vagy I - ciklopentadiénnel reagáltatjuk fémmagnézium jelenlétében, THF-ben,

dioxánban, vagy egyéb éter oldószerben, körülbelül 40 °C és körülbelül 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül refluxhőmérsékleten, a reakció termékeként (XIII) általános képletű vegyületet kapunk. A kapott (XIII) általános képletű vegyületet ezután N-metilmorfolin-N-oxiddal (NMO) és ozmium-tetroxiddal, acetonban, szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten reagáltatva a megfelelő (XIIIA) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (XIIIA) általános képletű vegyületet ezután az alábbi eljárással alakítjuk át a megfelelő (XIV) általános képletű vegyületté. Először a (XIIIA) általános képletű vegyületet nátrium-perjodáttal reagáltatjuk egy klórozott szénhidrogén, előnyösen diklóretán (DCE) és víz elegyében, vagy ólom-tetraacetáttal reagáltatjuk klórozott szénhidrogén oldószerben, körülbelül 0 °C és körülbelül szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, így módon egy dialdehid-glikál köztterméket kapunk. A fenti reakcióterméket ezután benzil-ammónium és nátrium-triacetoxibórhidriddel reagáltatjuk klórozott szénhidrogén oldószerben, körülbelül 0 °C és körülbelül szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet közelében, a reakció termékeként (XIV) általános képletű vegyületet kapunk. A (XIV) általános képletű vegyületből a benzilcsoportot eltávolítva kapjuk a (III) képletű vegyületet (ha az A-gyűrű hiányzik) vagy az (IG) általános képletű vegyületet (ha az A-gyűrű jelen van). Ezt a reakciót szakember számára jól ismert eljárásokkal hajthatjuk végre, például adott esetben a szabad bázist 1 ekvivalens savval, például sósavval reagáltatjuk (hogy a megfelelő savaddíciós só kialakítsuk), majd elvégezzük a hidrogenolízist palládium-hidroxid jelenlétében, metanolban, szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten.

A fenti redukciós amination lépésben és máshol is a benzil-amin alternatívái, például ammónia, hidroxil-amin, alkoxi-aminok, metil-amin, allil-amin és szubsztituált benzil-aminok (például difenilmetil-amin és 2- és 4-alkoxi-szubsztituált benzil-aminok) is alkalmazhatók. Ezek alkalmazhatók szabad bázisként, vagy só formájában, előnyösen acetátsóik formájában, és ezután eltávolíthatók az eltávolításukra szokásosan alkalmazott eljárásokkal [lásd T. W. Greene és G. M. Wuts, Protective

Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, New York, 1991)].

A 7. reakcióvázlat szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására is alkalmazható, amelyekben R^2 és R^3 nem alkotnak gyűrűt, és legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő, oly módon, hogy a (XII) általános képletű kiindulási anyagot egy megfelelő (XII') általános képletű kiindulási anyaggal helyettesítjük. Alternatív megoldásként a (XIII) általános képletű vegyületet az alábbiakban és a 8. reakcióvázlattal kapcsolatban ismertetett módon is átalakíthatjuk (XIV) vagy (IG) általános képletű vegyületté vagy (III) képletű vegyületté.

A (III'), illetve az (IG') általános képletű vegyületek előállítására egy alternatív megoldást a 7A reakcióvázlattal szemléltetünk. Ezt az eljárást olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazhatjuk, ahol R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 és R^3 jelentése a fent megadott, kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^3 jelentése hidroxil-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, $-C(=O)R^{13}$ vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkilén})-C(=O)R^{13}$ csoport.

A 7A reakcióvázlatra utalva az 1. lépés egy karbonsav észterezése. A (XXVI) általános képletű karbonsavat egy Lewis-sav katalizátorral, például bór-trifluoriddal vagy egy savkatalizátorral, például kénsavval, sósavval, p-toluolszulfonsavval, metánszulfonsavval, trifluorecetsavval vagy hidrogén-bromiddal, előnyösen kénsavval kezeljük alkohol oldószerben, például metanolban, etanolban, propanolban, butanolban, pentanolban vagy hexanolban, előnyösen metanolban, 25 és 120 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 65 °C-on, 30 perc - 24 órán, előnyösen 4 órán keresztül, a reakció termékeként (XXVIIA) általános képletű vegyületet kapunk.

A 7A reakcióvázlaton látható eljárás 2. lépése egy cianohidrin képzés. A (XXVIIA) általános képletű ketont Lewis-sav katalizátorral, például cink-jodiddal, cink-trifláttal, trimetilszilil-trifláttal, trimetilszilil-jodiddal, alumínium-kloriddal, ón(II)-kloriddal vagy trimetil-alumíniummal, előnyösen cink-jodiddal, vagy katalitikus mennyiségű kálium-cianiddal és 18-korona-6-tal és trimetilszilil-cianiddal kezeljük oldószer-

ben, például acetonitrilben, toluolban, metilén-kloridban, etil-acetátban, izopropil-acetátban, metil-terc-butil-éterben vagy tetrahydrofuránban, előnyösen acetonitril és toluol elegyében, 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 50 °C-on, 1-24 órán, előnyösen 5 órán keresztül, a reakció termékeként (XXVIIIa) általános képletű vegyületet kapunk.

A 7A reakcióvázlat szerinti eljárás 3. lépése egy hidrogenolízis. A (XXVIIIa) általános képletű nitrilt savkatalizátorral, például p-toluolszulfonsavval, metánszulfonsavval, sósavval, kénsavval, foszforsavval vagy trifluorecetsavval, előnyösen p-toluolszulfonsavval és egy palládiumkatalizátorral, például szénhordozós palládiummal vagy szénhordozós palládium-hidroxiddal, előnyösen szénhordozós palládium-hidroxiddal kezeljük oldószerben, például metanolban, etanolban, izopropanolban, butanolban, propanolban, etil-acetátban, izopropil-acetátban vagy toluolban, előnyösen metanolban, $1,03 \cdot 10^5$ - $6,89 \cdot 10^5$ Pa, előnyösen $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomáson, 2 - 72 órán, előnyösen 24 órán keresztül, a reakció termékeként (XXIXa) általános képletű vegyületet kapunk.

A 7A reakcióvázlat szerinti eljárás 4. lépése egy amidképzés. A (XXIXa) általános képletű amint egy bázissal, például nátrium-terc-butoxiddal, nátrium-metoxiddal, nátrium-etoxiddal, nátrium-hidroxiddal, kálium-terc-butoxiddal, kálium-metoxiddal, kálium-etoxiddal, kálium-hidroxiddal, nátrium-karbonáttal, kálium-karbonáttal, cézium-karbonáttal, nátrium-hidriddel, trietil-aminnal, metilimidazollal, lutidinnel, pirdinnel, metilmorfolinnal, etilmorfolinnal vagy diizopropil-etil-aminnal, előnyösen nátrium-terc-butoxiddal kezeljük oldószerben, például metanolban, etanolban, izopropanolban, etil-acetátban, acetonitrilben vagy toluolban, előnyösen metanolban, 0 és 120 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 65 °C-on, 30 perc - 72 órán, előnyösen 2 órán keresztül, a reakció termékeként (XXX) általános képletű vegyületet kapunk.

A 7A reakcióvázlat szerinti eljárás 5. lépése egy amid redukciója. A (XXX) általános képletű amidot redukálószerrel, például borán-tetrahydrofurán-komplexszel, diboránnal, borán-dimetilszulfid-komplexszel, lítium-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bór-hidrid és bór-trifluorid kombinációjával, előnyösen nátrium-bór-hidrid és bór-trifluorid kom-

binációjával kezeljük oldószerben, például tetrahidrofuránban, 1,2-dimetoxietánban, 1,2-dietoxietánban, diizopropil-éterben, 1,4-dioxánban vagy metil-(terc-butil)-éterben, előnyösen tetrahidrofuránban, 0 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 50 °C-on, 1 - 24 órán, előnyösen 5 órán keresztül. A terméket kristályosítással izoláljuk egy savval, például p-toluolszulfonsavval, metánszulfonsavval, sósavval, oxálsavval, citromsavval vagy ecetsavval, előnyösen p-toluolszulfonsavval alkotott sója formájában, oldószerben, például izopropanolban, hexánban, acetonban, etil-acetátban, metil-etil-ketonban vagy toluolban, előnyösen izopropanolban, így módon az (IG) általános képletű vegyület vagy a (III) képletű vegyület sóját kapjuk.

A 8., 9. és 10. reakcióvázlattal eljárásokat szemléltetünk olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, és R^2 és R^3 a fentiekben definiált különféle szubsztituenseket jelentenek, azonban nem alkotnak gyűrűt.

A 8. reakcióvázlaton szemléltetett eljárás a 7. reakcióvázlat szerinti eljárás egyik változata, amely olyan vegyület előállítására alkalmazható, amely a (III) képletű vegyülettel azonos, azzal az eltéréssel, hogy a benzogyűrű fluoratómmal, alkoxicsoporttal vagy bármely egyéb megfelelő R^2 és/vagy R^3 csoporttal van szubsztituálva (R^{18} szubsztituens a 8. reakcióvázlatban). Ezt a vegyületet a 8. reakcióvázlatban az (IH) képlet ábrázolja. A 8. reakcióvázlatra utalva, abban az esetben például, ha R^{18} jelentése F, az 1,3-difluorbenzolt erős bázissal, például alkálifém-dialkil-aminnal vagy alkálifém-alkil- (vagy aril-) vegyülettel reagáltatjuk éter oldószerben, például dietil-éterben vagy THF-ben, -50 °C alatti hőmérsékleten, majd jóddal vagy N-jódszukcinamiddal reagáltatva kapjuk az 1,3-difluor-2-jódbenzolt. Az 1,3-difluor-2-jódbenzolt [8. reakcióvázlatban (XVI) általános képletű vegyület] ezután reakciók sorozatával alakítjuk (IH) általános képletű vegyületté [a 8. reakcióvázlatban ezt a (XVI) $\rightarrow$ (XVII) $\rightarrow$ (XVIII) $\rightarrow$ (XIX) $\rightarrow$ (IH) jelöli], amely a 7. reakcióvázlaton vagy a 8A reakcióvázlaton a (XIII) általános képletű vegyületek (IG) vagy (III) általános képletű vegyületekké történő átalakítására ismertett reakciósorozattal analóg. A (XVI) általános képletű vegyületek

(XVII) általános képletű vegyületté történő átalakítását úgy is elvégezheljük, hogy a (XVI) általános képletű vegyület és ciklopentadién elegyét alkil-lítium-reagenssel, előnyösen n-butil-lítiummal kezeljük inert szénhidrogén oldószerben, például petroléterben, toluolban vagy metilciklohexánban, -20°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 0°C -on. Ez az eljárás ugyanúgy megfelel a 7. reakcióvázlat szerinti átalakítás végrehajtására is, akár jelen van az R^{18} csoport, akár nincs.

Az (IH) általános képletű vegyületet ezután a megfelelő (XX) általános képletű nitrogén-védett származékká alakíthatjuk át azokkal az eljárásokkal, amelyeket a (IV) képletű vegyület előállítására az 1. reakcióvázlattal kapcsolatban ismertettünk. A (XX) általános képletű vegyületet a 6. reakcióvázlatban a (IX) általános képletű vegyület előállítására ismertetett eljárással nitrálva (XXI) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben a benzogyűrű egy fluoratommal és egy nitrocsoporttal, egy alkoxicsoporttal és egy nitrocsoporttal, vagy egy R^{18} szubsztituenssel és egy nitrocsoporttal van szubsztituálva. A (XXI) általános képletű vegyületet szakember számára jól ismert eljárások alkalmazásával különféle (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazhatjuk, amelyekben R^2 és R^3 egyike fluoratom, például úgy, hogy a nitrocsoportot először aminocsoporttá alakítjuk, az aminocsoportot különféle egyéb szubsztituenssé alakítjuk a 10. reakcióvázlaton szemléltetett módon, majd a nitrogén-védőcsoportot eltávolítjuk.

A (XXI) általános képletű vegyület a (IIA), (VIA) és (XXII) képletű vegyületek regioizomer funkcionális ekvivalenseként viselkedik, amennyiben a (XXI) általános képletű vegyületben lévő fluoratom hasonlóképpen reagál, mint a (IIA), (VIA) és (XXIIA) képletű vegyületek nitro-, illetve Y csoportjai, tehát ugyanolyan reakcióknak vethető alá, mint amelyeket az utóbbi három vegyületre a fentiekben ismertettünk, ezáltal egy alternatív megoldást kínál az ilyen reakciók termékeinek előállítására. Hasonló módon az (XXI) általános képletű vegyület alkoxicsoportja ($\text{R}^{18} = \text{alkoxi}$) hidroxílesoporttá alakítható a nitrocsoport bevezetése előtt vagy azután, majd a fentiekben ismertetett izomer termékekké alakítható.

A fenti hidroxilszármazék trifluormetánszulfonát észtere is betöltheti az Y csoport szerepét a fentiek szerint.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése -O-(1-6 szénatomos alkil), 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol aril jelentése az (I) általános képletre megadott, és R^3 jelentése hidrogénatom vagy az (I) általános képletre definiált egyéb szubsztituensek egyike, a 8. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatók elő azáltal, hogy a (XV) általános képletű vegyület egyik fluoratomját -O-(1-6 szénatomos alkil), 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoporttal helyettesítjük.

A 8A reakcióvázlattal egy alternatív eljárást szemléltetünk olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 és R^3 jelentése a fent megadott, a 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil- vagy nitrocsoport kivételével [a reakcióvázlaton (IH') képlet jelöli ezeket a vegyületeket]. A 8A reakcióvázlat szerinti eljárás 1. lépése egy oxidáció, amelyet redukív aminálás követ. A (XVII') általános képletű benzonorbornadién származékot először ózonnal kezeljük, amíg az oldat kék színűvé válik, 0 °C és -78 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen -78 °C-on, valamely oldószerben, például metanolban vagy diklórmetánban, előnyösen metanolban. A képződött ozonidot hidrogenolízissel redukáljuk -78 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten platina- vagy palládiumkatalizátorral, például platina-oxiddal, szénhordozós platinával, szénhordozós palládiummal vagy szénhordozós palládium-hidroxiddal, előnyösen 5% fémet tartalmazó szénhordozós platinával 5 perc - 6 órán keresztül, előnyösen 1 órán keresztül, $1,03 \cdot 10^5$ - $6,89 \cdot 10^5$ Pa, előnyösen $2,07 \cdot 10^5$ - $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomáson. Ezután a reakcióelegyhez egy arilmetilamint, például benzil-amint, 4-metoxibenzil-amint vagy 3,4-dimetoxibenzil-amint, előnyösen benzil-amint adunk szobahőmérsékleten, savkatalizátorral, például hangyasavval, ecetsavval, p-toluolszulfonsavval, oxálsavval vagy sósavval, előnyösen hangyasavval, és a hidrogenolízist 1 - 12 órán, előnyösen 4 órán keresztül $1,03 \cdot 10^5$ és $6,89 \cdot 10^5$ Pa közötti, előnyösen $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomáson lefolytatjuk, a reakció termé-

keként (XIX') általános képletű vegyületet kapunk, amelyben Ar jelentése arilcsoport.

A 8A reakcióvázlat szerinti eljárás második lépése egy hidrogenolízis reakció. Egy (XIX') általános képletű vegyületet savval, például p-toluolszulfonsavval, sósavval, kénsavval, ecetsavval, hangyasavval vagy metánszulfonsavval, előnyösen p-toluolszulfonsavval és egy palládiumkatalizátorral, például szénhordozós palládium-hidroxiddal vagy szénhordozós palládiummal, előnyösen szénhordozós palládium-hidroxiddal kezelünk oldószerben, például metanolban, etanolban, izopropanolban, etil-acetátban vagy metil-acetátban, előnyösen metanolban, $1,03 \cdot 10^5$ - $6,89 \cdot 10^5$ Pa, előnyösen $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomáson, szobahőmérséklet és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 40°C -on, 1 - 48 órán, előnyösen 15 órán keresztül. A terméket az alkalmazott savkatalizátortól függően só formájában kristályosítjuk, oldószerben, például izopropanolban, hexánban, acetonban, etil-acetátban, metil-etil-etonban, vagy toluolban, előnyösen izopropanol és hexán elegyében, ily módon (IH') általános képletű vegyületet kapunk.

A 9. reakcióvázlaton eljárásokat szemléltetünk olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

- a) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $R^7R^8NO_2S-$;
- b) R^1 és R^2 jelentése azonosan klóratom, és
- c) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $R^{13}C(=O)-$.

A fenti vegyületeket a 9. reakcióvázlaton az (IJ), (IK), illetve (IL) általános képlettel szemléltetjük.

A 9. reakcióvázlatra utalva az (IJ) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (IV) képletű vegyületet két vagy több ekvivalens halogénszulfonsavval, előnyösen klórszulfonsavval reagáltatjuk körülbelül 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. Az így kapott klórszulfonsav-származékot egy R^7R^8NH általános képletű aminnal - a képletben R^7 és R^8 jelentése a fent megadott - reagáltatva, majd a nitrógén-védőcsoportot eltávolítva kapjuk az (IJ) általános képletű vegyületet.

Az (IK) képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (IV) képletű

vegyületet jód-trikloriddal reagáltatjuk klórozott szénhidrogén oldószerben, majd a nitrogén-védőcsoportot eltávolítjuk. A jód-trikloriddal történő reagáltatást tipikusan körülbelül 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, és előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre. Hasonlóképpen állíthatjuk elő a mono- vagy díbrómozott, vagy mono- vagy díjódozott analóg vegyületeket is a (IV) képletű vegyület N-jódszukcinimiddel vagy N-brómszukcinimiddel történő reagáltatásával trifluormetánszulfonsav oldószerben, majd a nitrogén-védőcsoport eltávolításával a fentiek szerint.

A (IV) képletű vegyület $R^{13}COCl$ általános képletű sav-halogeniddel vagy $(R^{13}CO)_2O$ általános képletű sav-anhidriddel történő reagáltatásával a reakció szempontjából inert oldószerben vagy anélkül, például klórozott szénhidrogén oldószerben, előnyösen metilén-kloridban, Lewis-sav, például alumínium-klorid jelenlétében, körülbelül 0 °C és körülbelül 100 °C közötti hőmérsékleten, majd a nitrogén-védőcsoport eltávolításával (II) általános képletű vegyületet kapunk. A sav-halogeniddel vagy -anhidriddel történő reagáltatást egyéb ismert Lewis-savakkal, vagy egyéb Friedel-Crafts acilezési módszerekkel is elvégezhetjük, amelyek szakember számára ismertek.

A fentiekben ismertetett reakciók, amelyekkel $-NO_2$, $-SO_2NR^7R^8$, $-COR^{13}$, I, Br vagy Cl csoportot viszünk be egy (IV) képletű vegyületbe a 9. reakcióvázlat szerinti eljárásban a fentiek szerint, bármely analóg vegyülettel elvégezhetők, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxycsoport vagy $-NHCONR^7R^8$ általános képletű csoport, ily módon (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R^2 és R^3 jelentése az (I) általános képletre a fentiekben megadott.

Azok a vegyületek, amelyek az (II) általános képletű vegyülettel azonosak, azonban nitrogén-védőcsoportot tartalmaznak, a szakember számára jól ismert Baeyer-Villiger eljárásokkal a megfelelő, O-acil-szubsztituált vegyületekké alakíthatók át, azaz olyan vegyületekké, amelyekben az (II) általános képletű vegyületek $-C(=O)R^{13}$ csoportja egy $-O-C(=O)R^{13}$ csoporttal van helyettesítve. A kapott vegyületeket részle-

gesen hidrolizálhatjuk a 35. példában ismertetett módon, így a megfelelő, hidroxil-szubsztituált vegyületeket kapjuk, amelyeket azután alkilezéssel a megfelelő, alkoxi-szubsztituált vegyületekké alakíthatjuk. A fenti O-acil-szubsztituált vegyületeket a 36. példában leírtak szerint különféle szubsztituált benzizoxazolok előállítására is alkalmazhatjuk.

A 10. reakcióvázlaton szemléltetett eljárásokkal olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben

a) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése klóratom,

b) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése cianocsoport,

c) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 aminocsoport, és

d) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $R^{13}C(=O)N(H)-$ általános képletű csoport.

Ezek a vegyületek a 10. reakcióvázlaton mint (IM), (IN), (IP) és (IQ) képletű vegyületek vannak feltüntetve.

Az (IM) képletű vegyületet a (IX') képletű vegyületből állíthatjuk elő oly módon, hogy például egy alkálifém-nitrittel és egy erős ásványi savval (például sósavval, kénsavval, hidrogén-bromiddal), vízben diazóniumsót képezünk, majd egy réz-halogenid sóval, például réz(I)-kloriddal reagáltatjuk. A nitrogén-védőcsoportot a fentiekben ismertetett módon eltávolítva kapjuk az (IM) képletű vegyületet. Alternatív módon a diazóniumsókat szakember számára ismert egyéb eljárásokkal is előállíthatjuk. A fenti reakciót körülbelül 0 °C és körülbelül 60 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 60 °C-on, körülbelül 15 perc - 1 óra alatt játszadjuk le.

A fentiek szerint előállított diazóniumsó vizes közegben kálium-jodiddal történő reagáltatásával az analóg jodidszármazékot kapjuk. Ezt a reakciót általában körülbelül 0 °C és körülbelül szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten játszadjuk le. A kapott vegyületet vagy annak analóg, N-(terc-butil)-karbonát-csoporttal védett formáját a megfelelő cianoszármazék előállítására alkalmazhatjuk oly módon, hogy réz(I)-cianiddal és nátrium-cianiddal reagáltatjuk DMF-ben, N,N-dimetil-propil-karbamidban (DMPU) vagy DMSO-ban, előnyösen DMF-ben körülbelül 50 °C és körülbelül

180 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 150 °C-on. A nitrogén-védőcsoportot a fentiekben ismertetett módon eltávolítva kapjuk a kívánt (IN) képletű vegyületet.

A fent ismertetett jodidszármazék különféle egyéb szubsztituensek, például aril-, acetilén- és vinil-szubsztituensek, valamint a megfelelő karbonil-észterek és amidok előállítására is alkalmazhatók szakember számára jól ismert palládium- és nikkel-katalizálta eljárásokkal, például Heck-, Suzuki- és Stille-kapcsolásokkal vagy Heck-karbonilezésekkel. Ezeket a vegyületeket és másokat, ahol R^2 jelentése halogénatom, alkil-, alkoxycsoport, stb., hasonló módon funkcionálizálva állíthatjuk elő azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^3 jelentése a fentiekben definiált.

A (IX') általános képletű vegyületből a nitrogén-védőcsoport eltávolításával kapjuk az (IP) képletű vegyületet. A (IX') képletű vegyületet egy $R^{13}COCl$ vagy $(R^{13}CO)_2O$ általános képletű, acilcsoportot tartalmazó vegyülettel reagáltathatjuk a fentiekben ismertetett módon, majd a nitrogén-védőcsoportot eltávolítva kapjuk az (IQ) általános képletű vegyületeket. Hasonló módon a védett aminvegyületet egy $R^{13}SO_2X$ általános képletű vegyülettel - ahol X jelentése klór- vagy brómatom - kezelve, majd a nitrogén-védőcsoport eltávolítva kapjuk a megfelelő szulfonamid-származékokat.

Amint azt fent említettük, a leírásban ismertetett eljárásokban alternatív módon alkalmazható egyéb amin-védőcsoportok közé tartoznak a $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ és $-COOCH_2C_6H_5$ csoport. Ezek a csoportok szintén ismert módon távolíthatók el (lásd Greene és munkatársai, *Protective Groups in Organic Chemistry* ibid.). Azokban az esetekben, amikor a védőcsoportok megváltoznak az alkalmazott reakciókörülmények között, például egy $-COOCH_2C_6H_5$ csoport a nitrálás során, még mindig végrehajthatók a fenti eljárások egy fenti módosított védőcsoporttal. A védőcsoportok bevitelének és/vagy a funkciós csoport bevezetésének vagy módosításának sorrendjét is megváltoztathatjuk adott esetben.

A fentiekben tárgyalt reakciókban, vagy az 1-10. reakcióvázlattal szemléltetett eljárásokban a nyomás nem kritikus, ha csak egyébként nem

jelezzük. Általában elfogadható a körülbelül 0,5 - 5 atmoszféra nyomás, előnyösen környezeti nyomáson, azaz körülbelül 1 atmoszféra nyomáson dolgozunk célszerűen.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik (továbbiakban hatóanyagok) orálisan, transzdermálisan (például tapaszokon keresztül) intranazálisan, szublinguálisan, rektálisan, parenterálisan vagy topikálisan adagolhatók. Előnyös a transzdermális és az orális adagolás. A fenti vegyületeket legcélszerűbben körülbelül 0,01 mg - legfeljebb 1500 mg/nap, előnyösen körülbelül 0,1 - körülbelül 300 mg/nap dózisokban adagoljuk, egyetlen vagy osztott dózisban, noha szükségyszerűen ezen változtathatunk is a kezelendő alany állapotától és testtömegétől és a választott adagolási módtól függően. Azonban legelőnyösebben körülbelül 0,001 mg - körülbelül 10 mg/testtömeg kg/nap tartományba eső dózist alkalmazunk. Azonban változtatásokra lehet szükség a kezelendő alany testtömegétől és állapotától és a gyógyszerre adott egyedi válaszával, valamint a választott gyógyászati készítmény típusától és attól az időtartamtól vagy intervallumtól függően, amelyen keresztül a kezelést vagy adagolást végezzük. Bizonyos esetekben megfelelőbbek lehetnek a fent említett tartomány alsó határánál kisebb dózisok, míg más esetekben még nagyobb dózisokat is alkalmazhatunk anélkül, hogy káros mellékhatásokat váltanánk ki, feltéve, hogy a fenti nagyobb dózisokat először több kisebb dózissra osztjuk szét, amelyeket a nap során adunk be.

A hatóanyagokat beadhatjuk önmagukban, vagy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal vagy hígítóanyagokkal kombinálva, a fent említett különféle adagolási módok bármelyikével. Közelebbről, a hatóanyagokat különféle dózisformákban adagolhatjuk, például ezeket különféle gyógyászatilag elfogadható inert hordozóanyagokkal kombinálhatjuk tablettá, kapszulá, transzdermális tapasz, gyógycukorka, pirula, kemény cukorka, por, spray, krém, kenőcs, kúp, pempő, gél, pép, lemosószer, balzsam, vizes szuszpenzió, injektálható oldat, elixír, szirup és hasonló formájában. A fenti hordozóanyagok közé tartoznak a szilárd hígítóanyagok vagy töltőanyagok, a steril, vizes közegek és a különféle nem-

toxikus szerves oldószerek. Ezenkívül az orális gyógyászati készítményeket megfelelően édesíthetjük és/vagy ízesíthetjük. Általában a hatóanyag a fenti dózisformákban körülbelül 5,0 - körülbelül 70 tömeg% koncentrációban van jelen.

Orális adagolásra a tabletták különféle segédanyagokat tartalmazhatnak, például mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalcium-foszfátot és glicint, különféle dezintegrálószerrel, például keményítővel (előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tápiókakeményítővel), alginssavval és bizonyos komplex szilikátokkal, valamint granuláló kötőanyagokkal, például poli(vinilpirrolidon)-nal, szacharózzal, zselatinnal és akáciámézzgával együtt. Ezenkívül csúsztatóanyagokat, például magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot és talkumot is alkalmazhatunk tablettázási célokra. A hasonló típusú szilárd készítmények töltőanyagként is alkalmazhatók zselatinkapszulákban; e tekintetben előnyös anyagok még a laktóz vagy tejcukor, valamint a nagy móltömegű poli(etilén-glikol)-ok. Ha orális adagolásra vizes szuszpenziókat és/vagy elixíreket kívánunk előállítani, a hatóanyagot különféle édesítő- vagy ízesítőszerrel, színezőanyagokkal, és kívánt esetben emulgeáló- és/vagy szuszpendálószerrel, valamint hígítóanyagokkal, például vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel és ezek különféle kombinációival keverhetjük össze.

Parenterális adagolásra alkalmazhatjuk a hatóanyag oldatát szezámolajban vagy földimogyoróolajban, vagy vizes propilén-glikolban. A vizes oldatokat szükség esetén megfelelően pufferolni kell (előnyösen pH > 8 értékre), és a folyékony hígítóanyagot először izotóniássá kell tenni. Az ilyen vizes oldatok intravénás injekciózásra alkalmasak. Az olajos oldatok intraartikuláris, intramuszkuláris és szubkután injekciózásra alkalmasak. Az összes fenti oldat steril körülmények között egyszerűen előállítható szokásos gyógyszerészeti eljárásokkal.

A hatóanyagot topikálisan is adagolhatjuk, és ezt krémek, tapaszok, pempők, gélek, pépek, balzsamok és hasonló formájában tehetjük, a standard gyógyszerészeti gyakorlattal összhangban.

Biológiai vizsgálat

A hatóanyagok hatékonyságát a nikotin specifikus receptor helyekhez való kötődésének gátlásában az alábbi módszerrel határozhatjuk meg, amely Lippiello P. M. és Fernandes K. G. [The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, *Molecular Pharm.* 29, 448-454 (1986)] és Anderson D. J. és Americ S. P. [Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cystisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, *European J. Pharm.* 253, 261-267 (1994)] módszerén alapul.

Eljárás

A 200 - 300 g-os hím Sprague-Dawley patkányokat (Charles River) csoportokban tartottuk, függő, rozsdamentes acél drótketrecekben, és 12 óránként változó világosság/sötétség ciklust (világos periódus reggel 7-től este 7-ig) alkalmaztunk. Az állatok standard Purina Rat Chow-t és vizet kaptak ad libitum.

A patkányokat lefejezéssel pusztítottuk el. Az agyat azonnal eltávolítottuk a fej levágása után. A membránokat az agyszövetből Lippiello és Fernandez módszere szerint állítottuk elő [*Molec Pharmacol.* 29, 448-454 (1986)] bizonyos módosításokkal. A teljes agyat eltávolítottuk, jéghideg pufferrel mostuk, és 0 °C-on 10 térfogat pufferrel (tömeg/térfogat) homogenizáltuk 6-os fokozatra állított Brinkmann PolytronTM alkalmazásával, 30 másodpercen keresztül. A puffer 50 mM Tris-HCl-t tartalmazott (pH 7,5 szobahőmérsékleten). A homogenizátumot centrifugálással (10 perc; 50000 g; 0 - 4 °C) üleptítettük. A felülúszót leöntöttük, és a membránt óvatosan újra szuszpendáltuk a Polytronnal, és újból centrifugáltuk (10 perc; 50000 g; 0 - 4 °C). A második centrifugálás után a membránt vizsgálati pufferben újra szuszpendáltuk 1,0 g/100 ml koncentrációban. A vizsgálati puffer összetétele az alábbi: 50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 50 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂ (pH 7,4 szobahőmérsékleten).

A rutinvizsgálatot boroszilikátüveg kémcsövekben végeztük. A vizsgálati elegy tipikusan 0,9 mg membránproteint tartalmazott 1,0 ml inkubációs végtérfogatban. Három kémcsősorozatot készítettünk, az

egyes sorozatokban a kémcsövek 50 µl vívőanyagot, vakpróbát vagy a vizsgált vegyület oldatát tartalmazták. Minden egyes kémcsőbe bemértünk 200 µl [³H]-nikotint vizsgálati pufferben, majd 750 µl membránsuszpenziót. A nikotin végkoncentrációja minden egyes kémcsőben 0,9 nM volt. A citizin végkoncentrációja a vakpróbában 1 µM volt. A vívőanyagként 30 µl 1 N ecetsav/50 ml ionmentes vizet alkalmaztunk. A tesztvegyületeket és a citizint a vívőanyagban oldottuk. A vizsgálatot a membránsuszpenzió beadagolása után a kémcső tartalmának felezésével indítottuk. A mintákat 0 - 4 °C-on, jéggel hűtött rázófürdőn inkubáltuk. Az inkubálást egy gyors vákuumszűréssel fejeztük be Whatman GF/BTM üvegszálás szűrőn keresztül, BrandelTM sokszoros szövetbegyűjtő alkalmazásával. A vizsgálati elegy első szűrése után a szűrőket kétszer 5 ml jéghideg vizsgálati pufferrel mostuk. A szűrőket ezután számlálócsövekbe helyeztük, és 20 ml Ready SafeTM (Beckman) eleggyel alaposan összekevertük, majd meghatároztuk a radioaktivitást. A mintákat LKB Wallach RackbetaTM folyadékszcintillációs számlálóval mértük, 40 - 50% hatékonyságnál. A meghatározást triplikátban végeztük.

Számítások

A membránhoz való specifikus kötődés (C) a csak vívőanyagot és membránt tartalmazó minták összes kötődése (A) és a membránt és citizint tartalmazó minták nem-specifikus kötődése (B) közötti különbség, azaz

$$\text{Specifikus kötődés (C)} = (\text{A}) - (\text{B}).$$

A specifikus kötődés a vizsgált vegyület jelenlétében (E) a tesztvegyület jelenlétében mért összes kötődés (D) és a nem-specifikus kötődés (B) különbsége, azaz $(\text{E}) = (\text{D}) - (\text{B})$.

$$\% \text{-os gátlás} = (1 - [(\text{E})/(\text{C})]) \times 100.$$

A találmány szerinti vegyületek a fenti vizsgálatban 10 µM-nél kisebb IC₅₀ értéket mutattak.

A találmányt közelebbről - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük.

1. példa

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

A) 1,4-Dihidro-1,4-metano-naftalin

[Teljesen vagy részben a) Wittig G.; Knauss E. Chem. Ber. 91, 895 (1958) és b) Muir D. J., Stothers J. B. Can. J. Chem. 71, 1290 (1993) eljárása alapján].

36,5 g (1,5 mol) magnéziumforgácsot 250 ml vízmentes THF-fel keverünk kiszárított, háromnyakú gömblombikban, amely nitrogénbevezetővel felszerelt 250 ml-es nem-ekvalizáló adagolótölcsérrel, mechanikus keverővel és N₂ bevezetővel felszerelt hatékony hűtővel van ellátva. A lombikot keverés közben visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, eltávolítható melegítőköpenyt alkalmazva. Hozzáadunk 2 g 2-fluorbrómbenzolt, majd 1 ml 3 N tetrahidrofurános etilmagnézium-bromid-oldatot (EtMgBr). Az adagolótölcsérbe 94,4 g (1,43 M) ciklopentadién (előállítása: Org. Syn. Col. V. kötet, 414-418) és 250 g (1,43 mol) brómfluorbenzol jeges fürdőn 0 °C-on tartott elegyét töltjük, amelyet kanül segítségével viszünk át az adagolótölcsérbe. A homogén elegyből kis részleteket (körülbelül 1 ml) vezetünk be (körülbelül négyszer), hogy elősegítsük az iniciálást. Körülbelül 15 perc elteltével a reakció beindul (exoterm, gőzkondenzálás), a melegítőköpenyt eltávolítjuk, és az adagolótölcsér tartalmát cseppenként olyan sebességgel adagoljuk be, hogy a reflux fennmaradjon (1,5 óra). A melegítőköpenyt újra visszahelyezzük, és a reflux hőmérsékletet 1,5 órán keresztül fenntartjuk [TLC (100% hexánok) R_f = 0,67].

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 500 ml vizet, majd lassan 200 ml 1 N HCl-t (H₂ fejlődés az elreagálatlan magnéziumból). A reakcióelegyhez körülbelül 50 ml tömény sósavat adva oldjuk a szilárd anyagot. A beadagolás teljes ideje körülbelül 1 óra. A reakcióelegyhez 300 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldatot adunk, és a terméket hexánokkal extraháljuk, amíg az összes kálium-permanganáttal (KMnO₄) reagáló terméket eltávolítjuk (4 x körülbelül 250 ml). Az egyesített szerves fázist 250 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd koncentrálnak. Körülbelül 200 g olajat kapunk. A terméket 78 - 83 °C-on, 15 mm nyomáson desztill-

láljuk. 131 g (64%) cím szerinti terméket kapunk. [Egy másik feldolgozási eljárás is ismert, lásd Fieser és Fieser, Reagents for Organic Synthesis, I. kötet, Wiley, NY., NY. (1967) 419. oldal].

B) 1,2,3,4-Tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-diol

[VanRheenen V., Cha D. Y., Harley W. M., Org. Syn. 6, 342 (1988) eljárásán alapul, kivéve a feldolgozási eljárást és az alkalmazott OsO₄ mennyiségét.]

N₂ bevezetővel és mechanikus keverővel felszerelt 2 literes, háromnyakú gömblombikba, amely 79,5 g (560 mmol) 1,4-dihidro-1,4-metano-naftalint helyezünk, és 800 ml acetonnal és 100 ml vízzel, és 67,5 g (576 mmol) N-metil-morfolin-N-oxiddal keverjük. A reakcióelegyhez 15 ml 15 mol%-os terc-butanolos oldat formájában 1,48 mmol (0,26 mol%), ozmium-tetroxidot (OsO₄) adunk és az elegyet intenzíven keverjük. 60 óra elteltével a reakcióelegyet szűrjük, a fehér terméket acetonnal mossuk, és levegőn szárítjuk. 60,9 g cím szerinti vegyületet kapunk. Az anyalúgot koncentrálna olajos szilárdanyagot kapunk, amelyet acetonnal eldörzsölünk, szűrünk, és acetonnal mosunk. 27,4 g (összesen 88,3 g, 89%) terméket kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) R_f ~ 0,5;

Olvadáspont: 176-177,5 °C.

C) 10-Benzil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

[Abdel-Magid A. F., Carson K. G., Harris B. D., Maryanoff C. A., Shah R. D., J. Org. Chem. 61, 3849 (1996); és Mazzocchi P. H., Stahly B. C., J. Med. Chem. 22, 455 (1979) eljárás alapján.]

40 g (227,3 mmol) 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-diolt 1050 ml vízzel és 420 ml 1,2-diklóretánnal (DCE) keverünk egy 2 literes gömblombikban, nitrogén alatt, hűtőfürdő alkalmazása közben (körülbelül 10 °C). Az elegyhez 51 g (239 mmol) nátrium-perjodátot (NaIO₄) és 50 mg trietil-benzil-ammónium-kloridot (Et₃BnNCl) adunk. A kapott elegyet 1 órán keresztül keverjük (kezdetben enyhén exoterm), majd a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist 200 ml DCE-vel extraháljuk. A szerves fázist négyszer 200 ml H₂O-val mossuk (amíg keményítővel nem kapunk jodid-reakciót a vizes mosásban), majd gya-

potrétegen átszűrve szárítjuk. Az elegyhez 25,5 g (238,6 mmol) benzil-aminot adunk, és 2 percen keresztül keverjük, majd azonnal, 10 perc alatt hozzáadjuk a nátrium-triacetoxibórhidrid $[\text{NaHB}(\text{OAc})_3]$ /DCE elegyhez (lásd alább).

Egy másik 2 literes gömblombikban, nitrogén alatt 154 g (0,727 mmol) $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ -at keverünk 800 ml DCE-vel mágneses keverővel, 0 °C-on (jégfürdő). Az elegyhez a dialdehid és az amin összekeverése után azonnal hozzáadjuk 10 perc alatt a fenti elegyet. A kapott narancssárga elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 30 - 60 percen keresztül keverjük.

A reakciót körülbelül 300 ml telített nátrium-karbonát-oldat kezdetben óvatos hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet 1 órán keresztül keverjük (pH 9). A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 300 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist 200 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott vörös olajat minimális mennyiségű dietil-éterben oldjuk, és szilikagél rétegen (~10 cm) átszűrjük, az eluálást 15% etil-acetát/hexánok + 1% 37%-os vizes ammónium-hidroxid-oldat (NH_4OH) elegyével végezve eltávolítjuk az alapvonal vörös színét. Koncentráció után 48,5 g (194,8 mmol, 85,7%) halványsárga olajat kapunk.

TLC (10% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,75$;

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,16 (m, 7H), 6,89 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 2,42 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,67 (d, $J=10,0$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 250,32 $[(M+1)^+]$.

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

[Alternatív eljárásként lásd Mazzocchi P. H., Stahly B. C., J. Med. Chem. 22, 455 (1979).]

70,65 g (284 mmol) 10-benzil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triént 250 ml etil-acetátban keverünk, és lassan, hűtés közben (jeges fürdő) 1,03 ekvivalens 3 N HCl/etil-acetáttal kezeljük. A kapott csapadékot szűrjük, és etil-acetáttal mossuk. A szilárd anyagot 250 ml metanolban oldjuk egy Parr-lombikban. Az oldathoz 7 g 20 tömeg%

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ -t tartalmazó szénhordozós katalizátort adunk, és az elegyet $3,45 \cdot 10^5$ - $2,76 \cdot 10^5$ Pa H_2 nyomáson 24 órán keresztül, vagy addig rázatjuk, amíg a reakció TLC szerint lejátszódott. A reakcióelegyet celitrétegen átszűrjük, és koncentráljuk. A kapott olajos, szilárd anyagot metanollal háromszor azeotróposan szárítjuk, majd acetonnal eldörzsöljük, dietil-éterrel kezeljük, és a kicsapódott terméket szűrjük. Az anyalúgok koncentrálásával és egy második kezeléssel 48,95 g (251 mmol, 88%) törtfehér, szilárd anyagot kapunk.

TLC [10% metanol/ CH_2Cl_2 (NH_3)] $R_f = 0,2$;

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,18 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,95 (d, $J=11,0$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 160,2 $[(M+1)^+]$.

2. példa

4-Fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

A) 6-Fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalin

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

0,66 g (27,2 mmol) magnéziumforgácsot 10 ml vízmentes THF-fel keverünk egy lánggal kiszárított, N_2 bevezetővel ellátott, nem-kiegyenlítő adagolótölcsérrel, mágneses keverővel és N_2 bevezetővel ellátott hatékony hűtővel felszerelt 75 ml-es háromnyakú gömblobikban. A lombikot keverés közben refluxhőmérsékletre melegítjük egy eltávolítható fűtőköpeny segítségével. A lombikba beadagolunk 0,1 g 2,5-difluorbrómbenzolt, majd 0,1 ml 3N, tetrahidrofurános etil-magnézium-bromidot. Az adagolótölcsérbe 1,71 g (25,9 mmol) ciklopentadién és 5,0 g (25,9 mmol) 2,5-difluorbrómbenzol homogén elegyét töltjük. A fenti homogén elegyből kis részleteket (körülbelül 0,2 ml) adagolunk a reakció iniciálásának elősegítésére (körülbelül négyszer). Körülbelül 15 perc elteltével a reakció beindul (exoterm, gőzkondenzálás), és a melegítést szükség szerint fenntartjuk az adagolótölcsér tartalmának beadagolása során. A reakcióelegyet ezután 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 20 ml vízzel hígítjuk, majd hozzáadunk 20 ml vizes 1N sósavoldat hozzáadásával oldjuk a szilárd anyagot. Hozzáadunk 30 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldatot, és a terméket négyszer 25 ml hexánokkal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szilikagélen átszűrjük, hexánokkal mossuk, és koncentrálnak. A kapott olajat szilikagélen kromatografálva, hexánokkal eluálva 780 mg (19%) olajat kapunk.

TLC (hexánok) $R_f = 0,38$;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,80 (széles s, 1H), 6,78 (széles s, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,87 (széles s, 2H), 2,32 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J=7,0$ Hz, 1H).

B) 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-diol

680 mg (4,22 mmol) 6-fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalint és 599 mg (4,43 mmol) N-metil-morfolin-N-oxidot 50 ml acetonban és 5 ml vízben keverünk. Az elegyhez 0,2 ml 2,5 tömeg%-os, terc-butanollal készült OsO_4 oldatot (0,02 mmol) adunk. 72 óra elteltével hozzáadunk 5 g Florisilt és 3 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldatot, és az elegyet 1 órán keresztül keverjük. A Florisilt leszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak. 524 mg (64%) kristályos terméket kapunk, amelyet acetonnal eldörzsölünk és szűrünk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,10 (dd, $J=8,0, 5,0$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=8,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,75 (ddd, $J=8,0, 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,18 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 2,22 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J=10,0, 1,5$ Hz, 1H);

GCMS m/e: 194 (M^+).

C) 10-Benzil-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

524 mg (2,68 mmol) 6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-diolat és 10 mg Et_3NBuCl -t 15 ml diklóretánban és 45 ml vízben intenzíven keverünk, majd hozzáadunk 0,603 mg (2,82 mmol) nátrium-perjodátot. 1,5 óra elteltével a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 20 ml DCE-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist négyszer

20 ml vízzel mossuk, amíg keményítő-s jodidpapírral nem kapunk reakciót, majd 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist gyapotrétégen átszűrve szárítjuk, és 0,308 ml (2,82 mmol) benzil-aminnal kezeljük, és 2 percen keresztül keverjük, majd adagolótölcsérbe visszük át. Ezt az oldatot körülbelül 10 perc alatt hozzáadjuk 1,82 g (8,58 mmol) $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ 50 ml DCE-vel készült, 0 °C-on erősen kevert elegyéhez. A beadagolás befejezése után az elegyet hűtés nélkül 2 órán keresztül keverjük. A reakciót 100 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldat hozzáadásával leállítjuk, és 1 órán keresztül keverjük, majd a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist háromszor 30 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, gyapotrétégen átszűrve szárítjuk, és koncentrálnak. A tisztítást szilikagélen kromatografálva végezzük, 520 mg (80%) olajat kapunk.

TLC (2% aceton/ CH_2Cl_2) $R_f = 0,40$;

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, 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, $J=10,5$ Hz, 1H).

D) 4-Fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

390 mg (1,461 mmol) 10-benzil-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién, 3,04 g (48,2 mmol) ammónium-formiát és 30 mg 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -t tartalmazó szénhordozós katalizátor és 50 ml metanol elegyét nitrogén alatt 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Hozzáadunk 1,0 g ammónium-formiátot, és a visszafolyatást 0,5 órán keresztül folytatjuk. A reakcióelegyet celitrétégen átszűrjük, és metanollal mossuk. A szűrletet koncentrálnak. A maradékot 30 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük, és a terméket háromszor 25 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, gyapotrétégen átszűrjük, és koncentrálnak. A maradékot 5 ml 2 N metanos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, és koncentrálnak, majd minimális mennyiségű metanolban felvesszük és dietil-éterrel telítjük. 18 órás keverés után a kivált fehér kristályokat

szűréssel összegyűjtjük. 86 mg (28%) terméket kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,27;

¹H-NMR-spektrum (szabad bázisra) (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,61 (dd, J=12,0 Hz, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,87 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 178,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont (HCl só): 260-262 °C.

3. példa

4-Metil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1. és 2. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, kiindulási anyagként 2-fluor-5-metilbrómbenzolt alkalmazva.

¹H-NMR-spektrum (szabad bázisra) (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,04 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,98 (d, J=7,5 Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 174,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont (HCl só): 254-255 °C;

Elemanalízis eredmények a C₁₂H₁₂F₃N·HCl·1/3H₂O összegképlet alapján: számított: C = 53,44%, H = 5,11%, N = 5,19%%;

talált: C = 53,73%, H = 4,82%, N = 5,15%%.

4. példa

4-Trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

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

A cím szerinti vegyületet az 1. és 2. példában leírtak szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként 2-fluor-5-trifluormetilbrómbenzolt alkalmazva.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,21 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,16 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 228,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont (HCl só): 244-246 °C;

Elemanalízis eredmények a C₁₂H₁₂F₃N·HCl·1/3H₂O összegképlet alapján:

számított: C = 53,44%, H = 5,11%, N = 5,19%;

talált: C = 53,77%, H = 4,82%, N = 5,18%.

5. példa

3-Trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

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

A cím szerinti vegyületet az 1. és 2. példában leírtak szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként 2-fluor-6-trifluormetilbrómbenzolt alkalmazva.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,67-7,50 (3H), 3,65 (széles 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=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 228,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont (HCl só): 275-277 °C;

Elemanalízis eredmények a C₁₂H₁₂F₃N·HCl·1/3H₂O összegképlet alapján:

számított: C = 53,44%, H = 5,11%, N = 5,19%;

talált: C = 53,73%, H = 4,83%, N = 5,16%.

6. példa

3-Fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

A) 2,6-Difluorjódbenzol

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

57,05 g (0,5 mol) 1,3-difluorbenzolt adunk 75 ml THF-ben -78 °C-on 200 ml 2,5 M hexános n-butil-lítium-oldat (n-BuLi, 0,5 mol) és 500

ml THF kevert oldatához, nitrogén alatt. A beadagolási sebesség szabályozásával a belső hőmérsékletet $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tartjuk. A teljes beadagolási idő $\sim 0,5$ óra. A kapott sűrű szuszpenziót további 0,5 órán keresztül keverjük, majd a diszperziót 126,9 g (0,5 mol) jód 300 ml THF-fel készült oldatával kezeljük olyan sebességgel, hogy a belső hőmérséklet $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt maradjon. A beadagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 100 ml vízzel és 100 ml 10%-os vizes nátrium-tioszulfát-oldattal kezeljük, és keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 250 ml hexánokkal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 100 ml 10%-os vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, 100 ml vízzel és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 106,5 g sárga olajat kapunk, amelyet $\sim 1 - 5$ mm nyomáson, $\sim 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on desztillálva 89,5 g (75%) világossárga olajat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (m, 1H), 6,87 (m, 2H);

GCMS m/e: 240 (M^+).

B) 5-Fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalin

5,0 g (20,8 mmol) 2,6-difluorjódbenzol és 2,07 g (31,3 mmol) ciklopentadién oldatát $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 70 ml ($40 - 60\text{ }^{\circ}\text{C}$) petroléterben nitrogén alatt keverjük, és 10 perc alatt, cseppenként hozzáadunk 8,74 ml 2,5 M, hexános n-BuLi oldatot (21,8 mmol). A reakció 15 perc elteltével vizes 1 N sósavoldattal kioltjuk, és a terméket háromszor 50 ml hexánokkal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 50 ml vízzel, 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítással 1,5 g (45%) terméket kapunk olaj formájában.

TLC (hexánok) $R_f = 0,55$;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,08 (ddd, $J=7,0, 1,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,96 (ddd, $J=8,5, 8,3, 7,0$ Hz, 1H), 6,86 (széles s, 2H), 6,72 (ddd, $J=8,5, 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,25 (széles s, 1H), 3,98 (széles s, 1H), 2,36 (ddd, $J=7,2, 1,7, 1,7$ Hz, 1H), 2,30 (ddd, $J=7,2, 1,7, 1,5$ Hz, 1H);

GCMS m/e: 160 (M^+).

**C) 3-Fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidro-
klorid**

A cím szerinti vegyületet a 2B, C és D példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, kiindulási anyagként 5-fluor-1,4-dihidro-1,4-metana-naftalint alkalmazva.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,36 (ddd, J=8,3, 7,3, 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J=8,3 Hz, 1H), 3,62 (széles s, 1H), 3,42-3,30 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 178,4 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 269-271 °C.

7. példa

**4-Nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklo-
rid**

**A) 1-(10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-
trifluoetanon**

12,4 g (63,9 mmol) 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid söt 200 ml diklórmétánnal keverünk. Az elegyet jeges fürdőn lehűtjük, és 12,65 g (160 mmol) piridínnel, majd 16,8 g (11,3 ml, 80 mmol) trifluorecetsav-anhidriddel kezeljük 10 perc alatt adagolótőlcsérből. Az oldatot ~3 óra elteltével 200 ml 0,5 N vizes sósavoldatba öntjük, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist háromszor 50 ml diklórmétánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist 50 ml 0,5 N vizes sósavval, kétszer 50 ml vízzel és 50 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A kapott oldatot gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, majd ~3% etil-acetáttal hígítjuk, és 5 cm-es szilikagélrétegen átszűrjük, az eluálást körülbelül 3% etil-acetát/diklórmétán eleggyel végezzük. Koncentráció után tiszta olajat kapunk, amely kristályosodik. 15,35 g (60,2 mmol, 94%) fehér, tűs kristályt kapunk.

TLC (30% etil-acetát/hexánok) R_f = 0,53;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,18 (m, 4H), 4,29 (széles d, J=12,6 Hz, 1H), 3,84 (széles d, J=12,6 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=12,6, 1,5 Hz, 1H), 3,21 (széles s, 1H), 3,10 (széles d, J=12,6 Hz, 1H),

2,37 (m, 1H), 1,92 (d, J=10,8 Hz, 1H);

GCMS m/e: 255 (M^+);

Olvadáspont: 67-68 °C.

B) 1-(4-Nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

[Coon C. L., Blucher W. G., Hill M. E., J. Org. Chem. 25, 4243 (1973) módszere alapján]

2,4 ml (13,7 mmol) trifluormetánszulfonsav 10 ml diklórmetánnal készült,

0 °C-on kevert oldatához lassan 0,58 ml (27,4 mmol) salétromsavat adunk, amelynek hatására fehér csapadék válik ki. 10 perc elteltével a kapott elegyet -78 °C-ra hűtjük, és 3,5 g (13,7 mmol) 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon és 15 ml diklórmetán elegyével kezeljük, amelyet adagolótölcsérből, 5 perc alatt, cseppenként adagolunk. A reakcióelegyet -78 °C-on 30 percen keresztül keverjük, majd 1 órán át 0 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet 100 g jégre öntjük erős keverés közben. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist háromszor 30 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és háromszor 30 ml vízzel mossuk. Az egyesített szerves fázist 20 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 20 ml vízzel mossuk, majd gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és koncentrálnak. 4,2 g narancssárga olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul. Kromatográfiával 3,2 g (78%) tiszta terméket kapunk kristályos, szilárd anyagként.

TLC (30% etil-acetát/hexánok) R_f = 0,23;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,12 (széles d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (széles s, 1H), 7,37 (széles d, J=8,0 Hz, 1H), 4,38 (széles d, J=12,6 Hz, 1H), 3,94 (széles d, J=12,6 Hz, 1H), 3,59 (széles d, J=12,6 Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,18 (széles d, J=12,6 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (d, J=10,8 Hz, 1H);

GCMS m/e: 300 (M^+).

C) 4-Nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

182 mg (0,61 mmol) 1-(4-nitro-10-aza-triciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-íl)-2,2,2-trifluoetanont 70 °C-on, 18 órán keresztül 160 mg (1,21 mmol) nátrium-karbonáttal keverünk 3 ml metanolban és 1 ml vízben. A reakcióelegyet koncentráljuk, vizet adunk hozzá, és a terméket diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist háromszor 20 ml 1 N vizes sósavval extraháljuk, a savas fázist kétszer 20 ml diklórmetánnal mossuk. A vizes fázist szilárd nátrium-karbonáttal pH ~10 értékre lúgosítjuk, és a terméket háromszor 30 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és koncentráljuk. A kapott olajat metanolban oldjuk, és 1 N metanolos hidrogén-kloriddal kezeljük, koncentráljuk, és a kapott szilárd anyagot metanol/dietil-éter elegyből átkristályosítva 73 mg (50%) terméket kapunk fehér, szilárd anyagként.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,38;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,21 (s, 1H), 8,18 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,43 (széles s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (dd, J=13,0, 13,0 Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 205,1 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 265-270 °C.

8. példa

4-Amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

500 mg (2,08 mmol) 4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triént 40 ml 1,4-dioxánnal keverünk, és 15 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük. Az elegyhez 1,8 g (8,31 mmol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül keverjük, majd 50 ml vízzel kezeljük, négyszer 30 ml diklórmetánnal extraháljuk, gyapotrétegen átszűrjük, és koncentráljuk. 500 mg (91%) olajat kapunk.

500 mg (1,64 mmol) fenti olajat 30 ml metanolban oldunk, és ~50 mg 10% Pd/C katalizátorral kezeljük, és 3,1·10⁵ Pa hidrogénnyomáson

1 órán keresztül hidrogénezzük. Az elegyet celitrétegen átszűrjük, és koncentráljuk. 397 mg (88%) tiszta olajat kapunk.

50 mg (0,18 mmol) fenti olajat 3 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal keverünk 2 órán keresztül, majd koncentráljuk. 25 mg (56%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,38-7,10 (3H), 3,60 (széles s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 175,1 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 189-192 °C.

9. példa

N¹-[10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il]acetamid-hidroklorid

A) 1-(4-Amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

2,0 g (6,66 mmol) 1-(4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluor-etanont $2,76 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomáson és 200 mg 10% Pd/C jelenlétében, metanolban, 1,5 órán keresztül hidrogénezzük, az elegyet celiten átszűrjük, és koncentráljuk. 1,7 g sárga olajat kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) R_f = 0,27;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,99 (m, 1H), 6,64 (széles 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=10,8 Hz, 1H);

GCMS m/e: 270 (M⁺).

B) N-(10-Trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)acetamid

850 mg (3,14 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon 5 ml diklórmetánnal keverünk, és az elegyet 0,53 ml (3,76 mmol) trietil-aminnal és 0,23 ml (3,2 mmol) acetil-kloriddal kezeljük, majd 18 órán keresztül keverjük. Szokásos nátrium-hidrogén-karbonátos feldolgozással olajat kapunk, amelyet kromatografálva 850 mg (87%) tiszta olajat nyerünk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,28$.

C) N¹-[10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il]acetamid-hidroklorid

100 mg (0,32 mmol) N-(10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)acetamidot 70 °C-on 18 órán keresztül 70 mg (0,64 mmol) nátrium-karbonáttal keverünk 10 ml metanolban és 2 ml vízben. A reakcióelegyet koncentráljuk, vizet adunk hozzá, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist háromszor 20 ml 1 N vizes sósavval extraháljuk, és a savas fázist kétszer 20 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist szilárd nátrium-karbonáttal pH ~10 értékre lúgosítjuk, és a terméket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentráljuk. A kapott olajat metanolban oldjuk, és 3 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, koncentráljuk, és metanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. 40 mg (50%) szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,98 (s, 1H), 9,02 (széles m, NH), 7,65 (s, 1H), 7,55 (széles s, NH), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (d, J=10,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 217,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 225-230 °C.

10. példa

6-Metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid

A) N-(10-Trifluortioacetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)tioacetamid

850 mg (2,72 mmol) N-(10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)acetamid és 1,1 g (2,72 mmol) 2,4-bisz(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfid (Lawesson-reagens) elegyét 10 ml toluolban 1,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd etil-acetát/telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát elegy alkalmazásával feldolgozzuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentráljuk, és szilikagélen

kromatografáljuk. 410 mg (44%) terméket kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,38$.

**B) 6-Metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo[6.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid**

360 mg (1,05 mmol) fenti olajat (azaz 2,2,2-trifluor-N-(10-trifluor-tioacetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)tioacetamidot) 10 ml metanolban és 5 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatban oldunk, és az oldatot 1,72 g (5,23 mmol) kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-hoz ($K_3Fe(CN)_6$) adjuk 10 ml vízben. A kapott elegyet 60 °C-on melegítjük 1,5 órán keresztül, lehűtjük, koncentrálnak, és etil-acetát/víz eleggyel feldolgozzuk. Az anyagot 20 ml dioxánnal keverjük, és 50 ml vízzel kezeljük, majd nátrium-karbonáttal pH 10 értékre állítjuk. A kapott elegyhez 436 mg (2,0 mmol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk, és 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnak, vízzel kezeljük, és diklórmétánnal extraháljuk. A terméket kromatografálva (szilikagél, 30% etil-acetát/hexánok, $R_f = 0,41$) 100 mg olajat kapunk.

A fenti terméket 3 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, és körülbelül 15 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd koncentrálnak, a kapott szilárd anyagot diklórmétánnal kétszer azeotróposan szárítjuk. A kapott szilárd anyagot minimális mennyiségű metanolban oldjuk, majd dietil-éterrel telítjük, és keverjük. A kapott fehér, kristályos port szűréssel összegyűjtjük. 40 mg (14%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9,46 (s, NH), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (széles 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=10,8 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 231,1 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 183-184 °C.

11. példa

4,5-Dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

A) 1-(4,5-Dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

[Coon C. L., Blucher W. G., Hill M. E., J. Org. Chem. 25, 4243

(1973) eljárása alapján. A dinitrálásra vonatkozó további példát lásd: Tanida H., Ishitobi H., Irie T., Tsushima T., J. Am. Chem. Soc. 91, 4512 (1969)]

79,8 ml (902,1 mmol) trifluormetánszulfonsav 550 ml diklórmetánnal készült, 0 °C-on kevert oldatához lassan hozzáadunk 19,1 ml (450,9 mmol) salétromsavat, miközben fehér csapadék keletkezik. 10 perc elteltével adagolótölcsérből, 30 perc alatt, cseppenként hozzáadjuk 50 g (196 mmol) 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon 300 ml diklórmetánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on 2,5 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 500 ml víz és 400 g jég intenzíven kevert elegyébe öntjük. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist háromszor 300 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és háromszor 300 ml vízzel mossuk. Az egyesített vizes fázist kétszer 100 ml diklórmetánnal újból extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 200 ml vízzel mossuk, majd gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és szilárd anyaggá koncentrálnak. Etil-acetát/hexán eleggyel végzett eldörzsöléssel törtfehér, szilárd anyagot kapunk, amelyet szűrünk, és szárítunk. 52 g (151 mmol, 77%) terméket kapunk. Az anyalúgot kromatografálva további 4,0 g, összesen 56,0 g (82,8%) terméket kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,29$;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,39 (széles d, $J=13,0$ Hz, 1H), 3,98 (széles d, $J=13,0$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 3,49 (széles s, 1H), 3,44 (széles s, 1H), 3,24 (széles d, $J=12,6$ Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,14 (d, $J=11,5$ Hz, 1H);

GCMS m/e: 345 (M⁺).

B) 4,5-Dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

3,7 g (10,7 mmol) 1-(4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon és 2,3 g (21,4 mmol) nátrium-karbonát elegyét 50 ml metanolban és 20 ml vízben 18 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, koncentrálnak, vízzel kezeljük, és háromszor 50 ml diklórmetánnal extraháljuk,

majd gyapotrétgen átszűrjük. Koncentrálás után a maradék kromatografálásával 1,9 g (71%) barna, szilárd anyagot kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,36;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,69 (s, 2H), 3,17 (széles s, 2H), 3,11 (d, J=12,6 Hz, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,0 Hz, 1H);

GCMS m/e: 249 (M⁺).

12. példa

6-Metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-deka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A) 4,5-Dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észter

1,9 g (7,6 mmol) 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién 75 ml 1,4-dioxánnal készült elegyét keverés közben 10 ml telített, vízes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük. Az elegyhez 3,31 g (15,2 mmol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül keverjük, majd 50 ml vízzel kezeljük, négyszer 25 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentrálnuk, és kromatografáljuk. 1,9 g (71%) terméket kapunk.

TLC [30% etil-acetát/hexánok (NH₃)] R_f = 0,58;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (széles s, 1H), 7,72 (széles s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,39 (széles s, 1H), 3,27 (széles s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,02 (d, J=11,0 Hz, 1H).

B) 4,5-Diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észter

1,9 g (5,44 mmol) 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert metanolban, 3,1·10⁵ Pa hidrogénnyomáson 100 mg 10% Pd/C katalizátor felett 1,5 órán keresztül hidrogénezünk, majd az elegyet celitrétgen átszűrjük, és koncentrálnuk. 1,57 g (100%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,14.

C) 6-Metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észter

[A reakciókörülményeket lásd: Segelstein B. E., Chenard B. L., Macor J. E., Post R. J., Tetrahedron Lett. 34, 1897 (1993).]

700 mg (2,42 mmol) 4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert 10 ml etanolban és 1 ml ecetsavban oldunk, és az elegyet 329 mg (2,42 mmol) 1-etoxietilénmalononitrillel kezeljük. A kapott elegyet 60 °C-ra melegítjük, és 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, koncentrálnak, vízzel és telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. Szűrés és koncentrálnak után a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk. 247 mg (36%) barna, szilárd anyagot kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,28.

D) 6-Metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észter

[A reakciókörülményeket lásd: Pilarski B., Liebigs Ann. Chem., 1078 (1983).]

80 mg (0,267 mmol) 6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észtert 3 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatban és 1 ml DMSO-ban keverünk, majd 0,03 ml (0,321 mmol) 1-jódpropánnal kezeljük az elegyet. A kapott elegyet 40 °C-on 2 órán keresztül melegítjük, majd lehűtjük, vízzel kezeljük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist háromszor mossuk vízzel, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 90 mg (0,253 mmol) olajat kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,15.

E) 6-Metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

90 mg (0,253 mmol) 6-metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észtert 5 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatban oldunk, és az oldatot 100 °C-on fél órán keresztül melegítjük. Az elegyet lehűtjük, kon-

centráljuk, etil-acetátban szuszpendáljuk, és szűrjük. 25 mg (34%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,56 (s, NH), 7,91 (s, 1H), 7,83 (széles m, NH), 7,74 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 0,97 (m, 3H).

Olvadáspont: 147-150 °C.

13. példa

5,7,13-Triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A) 5,7,13-Triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észter

[Reakciókörülményeket lásd: Segelstein B. E., Chenard B. L., Macor J. E., Post R. J., Tetrahedron Lett. 34, 1897 (1993)]

1,0 g (3,45 mmol) 4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert 10 ml etanolban és 1 ml ecetsavban oldunk, és az oldatot 421 mg (3,45 mmol) etoximetilénmalonitrilrel kezeljük. A kapott elegyet 60 °C-ra melegítjük, és 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, koncentráljuk, vízzel és telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. A maradékot kromatografálva 580 mg (56%) barna, szilárd anyagot kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,28.

B) 5,7,13-Triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

Az 5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észtert a 12E példában leírtak szerint cím szerinti vegyület-té alakítjuk át.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, D₂O) δ: 8,95 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 3,45 (széles s, 2H), 3,31 (d, J=12,5 Hz, 2H), 3,13 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 200,1 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: >250 °C.

14. példa

7-Metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

Az 5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észter a 12D példában ismertetett módon jódmétánnal történő reagáltatással, majd a 12E példában leírtak szerint a védőcsoport eltávolításával alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, D₂O) δ: 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,33 (d, J=12,2 Hz, 2H), 3,14 (d, J=12,2 Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,03 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 214,2 [(M+1)⁺].

15. példa

6-Metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A 6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észtert a 12E példában ismertetett eljárással alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,40 (széles m, NH), 7,77 (széles m, NH), 7,70 (s, 1H) 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (széles d, J=11,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (d, J=10,8 Hz, 1H);

GCMS m/e: 213,5 (M⁺).

16. példa

6,7-Dimetil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A 6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észtert a 12D példában ismertetett eljárás szerint jódmétánnal történő reagáltatással, majd a 12E példában leírtak szerint a védőcsoport eltávolításával alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,52 (s, NH), 7,84 (s, 1H), 7,82 (széles 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=11,0 Hz, 1H);

APCI m/e: 228,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 225-230 °C.

17. példa

7-Propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

Az 5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észtert a 12D példában ismertetett eljárás szerint, jódpropánnal történő reagáltatással, majd a 12E példában leírtak szerint a védőcsoport eltávolításával alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,52 (s, 1H), 9,45 (széles s, NH), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (széles 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=11,0 Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,93 (m, 3H);

APCI m/e: 242,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 170-171 °C (szublimál).

18. példa

7-Butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A) 4-Butilamino-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észter

[A reakciókörülményeket lásd Senskey M. D., Bradshaw J. D., Tessier C. A., Youngs W. J., Tetrahedron Lett. 36, 6217 (1995).]

500 mg (1,43 mmol) 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert és 1,42 ml (14,3 mmol) 1-butil-amint 5 ml tetrahidrofuránban 4 órán keresztül keverünk. A reakcióelegyet 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, háromszor 30 ml vízzel mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A kapott olajat szilikagél szűrőoszlopon vezetjük át, hogy az alapvonal szennyeződésekeltávolítsuk, az eluálást 30% etil-acetát/hexánok eleggyel végezzük. 510 mg (1,41 mmol, 99%) terméket kapunk.

**B) 4-Butilamino-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észter**

460 mg (1,27 mmol) 4-butilamino-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert 850 mg (12,7 mmol) ammónium-formiáttal és 50 mg 10% Pd(OH)₂/C katalizátorral kezelünk 20 ml metanolban, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd celitrétegen átszűrjük, és koncentrálnak. A szilárd anyagot telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük, háromszor 30 ml diklórmetánnal extraháljuk, és gyapotrétegen átszűrve szárítjuk. 440 mg (100%) olajat kapunk.

**C) 7-Butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észter**

440 mg (1,27 mmol) 4-butilamino-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert 20 ml etanolban és 2 ml ecetsavban oldunk, és az oldatot 186 mg (1,52 mmol) etoximetilénmalononitrillel kezeljük. A kapott elegyet 60 °C-ra melegítjük és 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, koncentrálnak, vízzel és telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük, majd háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Szűrés és koncentrálnak után a kapott maradékot kromatografálva 400 mg (89%) sárga olajat kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,70.

**D) 7-Butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid**

A cím szerinti vegyületet 7-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észterből állítjuk elő a 12E példában leírtak szerint.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,93 (széles s, NH), 9,68 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (széles 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=11,0 Hz, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,0 Hz, 3H);

APCI m/e: 256,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 204-208 °C.

19. példa

7-Izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észterből és izobutil-aminből állítjuk elő a 18A – D példában ismertett eljárások alkalmazásával.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 2H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,70 (dd, J=12,8, 2,3 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (d, J=10,5 Hz, 1H), 0,93 (m, 6H);

APCI m/e: 256,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 147-150 °C.

20. példa

6-Metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A) 6-Metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észter

250 mg (0,74 mmol) 19B példa szerinti 4-amino-5-izobutilamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert 10 ml etanolban és 2 ml ecetsavban oldunk, és az oldatot 118 mg (0,87 mmol) 1-etoxidetilén-malononitrillel kezeljük. A reakciót a 18C példában leírtak szerint 18 óra alatt lejátszatva, majd a reakcióelegyet az ott leírtak szerint feldolgozva kapjuk a cím szerinti terméket.

TLC [3% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,57.

B) 6-Metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A 6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-13-karbonsav-(terc-butil)-észtert a 12E példában leírtak szerint alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

APCI m/e: 270,3 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 129-130 °C (szublimál).

21. példa

7-Fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észterből és anilínból a 18A példában leírtak szerint eljárva 4-fenilamino-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert állítunk elő, a kapcsolási reakciót 75 °C-on, 4 órán keresztül végezzük. A kapott vegyületet ezután 18B, C, D példában ismertett eljárások alkalmazásával alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,08 (1H), 7,78-7,57 (m, 7H), 3,47-3,00 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI m/e: 276,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 210-213 °C.

22. példa

6-Metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észterből és anilínból a 21. és a 20. példában ismertett eljárások alkalmazásával állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,79 (s, 1H), 7,73-7,56 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 3,46-2,99 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J=11,0 Hz, 1H);

APCI m/e: 290,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: >250 °C.

23. példa

7-Neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észterből és a neopentilaminból állítjuk elő a 18A-D példában ismertetett eljárások alkalmazásával.

t-Boc prekursor GCMS m/e: 369 (M⁺);

Hidroklorid só olvadáspont: >250 °C.

24. példa

6-Metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-deka-2(10),3,5,8-tetraén-hidroklorid

4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észterből és neopentil-aminból kiindulva, a 21. és a 20. példában ismertett eljárások alkalmazásával állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (széles s, NH), 4,41 (t, J=13,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47-3,26 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (d, J=11,6 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H);

t-Boc prekursor APCI m/e: 384,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: >250 °C.

25. példa

6,7-Dimetil-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

[Jones R. G., McLaughlin K. C., Org. Syn. 4, 824 (1963); és Ehrlich J., Robert M. T., J. Org. Chem., 522 (1947) eljárása alapján.]

100 mg (0,35 mmol) 4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észter 5 ml vízzel alkotott elegyét 80 °C-ra melegítjük. Az elegyhez nitrogén alatt, 2 óra alatt 0,034 ml (0,38 mmol) bután-2,3-diont adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist kétszer 30 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentrálnuk, és szilikagélen kromatografáljuk. 120 mg (100%) olajat kapunk. A kapott olajat 5 ml 2 N metanolos hidrogén-klorid-oldatban oldjuk, és 30 percen keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd koncentrálnuk. Metanol/dietil-éter elegyből végzett átkristályosítás után 50 mg (43%) fehér port kapunk.

TLC (etil-acetát) R_f = 0,14;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,85 (s, 2H), 3,50 (széles s, 2H), 3,32 (d, J=12,5 Hz, 2H), 3,10 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (d, J=11,0 Hz, 1H);

t-Boc prekursor APCI m/e: 340,3 [(M+1)⁺].

26. példa

5,8,14-Triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(4,5-Diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

3,0 g (8,70 mmol) 1-(4,6-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 30 ml metanolban 3,1·10⁵ Pa hidrogénnyomáson, 300 mg 20 tömeg% Pd(OH)₂/C katalizátor (10 tömeg%) jelenlétében 2,5 órán keresztül hidrogénezünk. A reakcióelegyet celitrégen átszűrjük, és 30 ml metanollal mossuk. Az oldatot koncentrálván 2,42 g (96%) halványbarna olajat kapunk, amely kristályosodik.

TLC (10% metanol/CH₂Cl₂) R_f = 0,56;

APCI m/e: 286,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 129-131 °C.

B) 1-(5,8,14-Triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén)-2,2,2-trifluoretanon

500 mg (1,75 mmol) 1-(4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 2 ml tetrahidrofuránban keverünk. Az elegyet 2 ml vízzel és 931 mg (3,50 mmol) glioxál-nátrium-biszulfid hidráttal (addíciós vegyület) kezeljük, majd 55 °C-on 2,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist kétszer 30 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentráljuk, és szilikagélen kromatografáljuk. 329 mg (60%) törtfehér színű port kapunk.

TLC (25% etil-acetát/hexánok) R_f = 0,40;

Olvadáspont: 164-166 °C.

C) 5,8,14-Triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

320 mg (1,04 mmol) 1-(5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén)-2,2,2-trifluoretanont 2,0 ml metanolban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 221 mg (2,08 mmol) nátrium-karbo-

náttal kezeljük 2,0 ml vízben. Az elegyet 70 °C-on 2 órán keresztül melegítjük, majd koncentrálnuk, 20 ml vízzel kezeljük, és háromszor 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist gyapotrétégen átszűrve szárítjuk, majd koncentrálnuk. 183 mg (83%) halványsárga olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul (olvadáspontja 138-140 °C). A kapott anyagot 10 ml metanolban oldjuk, 3 ml 3 M etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, koncentrálnuk, és kétszer 20 ml metanollal azeotróposan szárítjuk. A kapott szilárd anyagot metanol/dietil-éter elegyből átkristályosítva 208 mg (97%) terméket kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,26;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,94 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (d, J=12,5 Hz, 2H), 3,35 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (d, J=11,0 Hz, 1H);

GCMS m/e: 211 (M⁺);

Olvadáspont: 225-230 °C.

27. példa

14-Metil-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

207 mg (0,98 mmol) 5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaént 1 ml 37%-os vizes formalinoldattal és 1 ml hangeyasavval kezelünk, majd az elegyet 80 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük, nátrium-hidroxiddal pH ~11 értékre lúgosítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, koncentrálnuk, és szilikagélen kromatografáljuk. A kapott sárga, szilárd anyagot 2 ml metanollal keverjük, és 2 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük. Koncentrálás után a kapott szilárd anyagot metanol/dietil-éter elegyből átkristályosítva 70 mg (27%) terméket kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

TLC [2% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,47;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,71 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 3,37 (széles s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (széles s, 3H), 1,84 (d, J=11,0 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 226,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: >250 °C.

28. példa

5-Oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid

A) 2,2,2-Trifluor-1-(4-hidroxi-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanon

900 mg (2,61 mmol) 1-(4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon és 2,6 g (26,1 mmol) kálium-acetátot 10 ml DMSO-ban oldunk, és az oldatot keverés közben 100 °C-on 16 órán keresztül melegítjük. Az elegyet lehűtjük, 50 ml vízzel hígítjuk, majd hatszor 25 ml 80% etil-acetát/hexánok eleggyel extraháljuk. A szerves fázist háromszor 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk, majd kromatográfiásan tisztítjuk. 575 mg (70%) olajat kapunk.

TLC [50% etil-acetát/hexánok (NH₃)] R_f = 0,56.

B) 2,2,2-Trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanon

575 mg (1,82 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanont metanolban, 3,1·10⁵ Pa hidrogénnyomáson 80 mg 10% Pd/C katalizátor felett 1,5 órán keresztül hidrogénezünk, majd az elegyet celitrétegen szűrjük, és koncentrálnuk. 450 mg (86%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,6;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 6,67-6,59 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,94 (d, J=10,5 Hz, 1H);

GSMS m/e: 286 (M⁺).

C) 2,2,2-Trifluor-1-(5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.-0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén)-etanon

[Godstein S. W., Dambek P. J., J. Het. Chem. 27, 335 (1990)]

150 mg (0,524 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanon, 0,19 ml (1,73 mmol)

trimetil-ortoformiát, 18 mg (0,07 mmol) pírídínium-p-toluolszulfonsav (PPTS) és 10 ml xilolok elegyét nitrogén alatti 135 °C-on 18 órán keresztül keverjük. Az elegyet lehűtjük, vízzel kezeljük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentrálnak, és kromatográfiásan tisztítjuk. 110 mg (71%) olajat kapunk.

TLC (20% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,40$.

**D) 5-Oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid**

110 mg (0,37 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(5-oxa-7,13-diazatetraciklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén)-etanont 5 ml metanollal keverünk, és 78 mg (0,74 mmol) nátrium-karbonáttal kezelünk 2 ml vízben. A kevert elegyet 80 °C-on 2 órán keresztül melegítjük, koncentrálnak, a kapott szilárd anyagot vízzel hígítjuk, és háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. A terméket kétszer 40 ml 1 N vizes sósavoldattal extraháljuk, etil-acetáttal mossuk, majd telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal pH ~10 értékre semlegesítjük. A terméket háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, koncentrálnak, és szilikagélen kromatografálva olajat kapunk.

TLC [5% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] $R_f = 0,19$.

A kapott olajat metanolban oldjuk, és 4 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, majd koncentrálnak, minimális mennyiségű diklóretánnal elkeverjük, és hexánokkal telítjük. 18 óra elteltével a terméket szűréssel összegyűjtjük. 55 mg (63%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,15 (d, J=11,0 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 201,03 [(M+1)⁺].

29. példa

**6-Metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid**

**A) 2,2,2-Trifluor-1-(6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén)-etanon**

150 mg (0,524 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatri-

ciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanon, 0,34 ml (1,83 mmol) trietil-ortoacetát, 20 mg (0,08 mmol) piridinium-p-toluolszulfonsav (PPTS) és 10 ml xilolok elegyét nitrogén alatt 135 °C-on 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegy feldolgozását, az izolálást és a tisztítást a 28C példában leírtak szerint elvégezve 90 mg (55%) cím szerinti vegyületet kapunk.

B) 6-Metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid

90 mg (0,30 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén)-etanon és 5 ml metanol elegyét 61 mg (0,58 mmol) nátrium-karbonáttal kezeljük 2 ml vízben. A kevert elegyet 80 °C-on 2 órán keresztül melegítjük, szilárd anyaggá koncentrálnuk, vízzel hígítjuk, és háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és szilikagélen kromatografálva olajat kapunk.

TLC [10% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_F = 0,18;

¹H-NMR-spektrum (szabad bázis) (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,72 (d, J=12,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,98 (d, J=10,5 Hz, 1H).

A kapott olajat metanolban oldjuk, és 4 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, majd koncentrálnuk, minimális mennyiségű diklórmétánnal elkeverjük, és hexánokkal telítjük. 18 óra elteltével a terméket szűréssel összegyűjtve 10 mg (13%) terméket kapunk.

APCI MS m/e: 215,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: >250 °C.

30. példa

2-Fluor-N-(4-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-5-il)benzamid-hidroklorid

150 mg (0,524 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)etanon, 0,07 ml (0,576 mmol) 2-fluorbenzoil-klorid, 20 mg (0,08 mmol) piridinium-p-toluolszulfonsav (PPTS), 0,046 ml (0,576 mmol) piridin és 5 ml xilolok elegyét nitrogén alatt, 135 °C-on 18 órán keresztül keverjük. 24 óra elteltével újabb 50 ml

PPTS-t adunk hozzá, és az elegyet 135 °C-on 24 órán keresztül tovább keverjük. A feldolgozást a fentiek szerint végezve 145 mg (0,375 mmol) nyerste-terméket kapunk, amelyhez 80 mg (0,75 mmol) szilárd nátrium-karbonát és 5 ml metanol elegyét, és 2 ml vizet adunk, és visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk, majd négyszer 40 ml diklórmetánnal extraháljuk, gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, majd kromatográfiásan [5% metanol/diklórmetán (NH₃)] eltávolítjuk az alapvonal szennyeződést. A nyerste-terméket 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid feleslegével kezeljük, és koncentrá-ljuk, majd minimális mennyiségű metanolban oldjuk, és az oldatot dietil-éterrel telítjük, és keverjük. 4 óra elteltével a terméket szűréssel össze-gyűjtve 85 mg (68%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,99 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,96 (d, J=10,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 313,1 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 125-130 °C (szublimál).

31. példa

4-Klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklo-rid

A) 1-(4-Klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

Réz(I)-kloridot (CuCl) állítunk elő az alábbiak szerint: 4,3 g réz(II)-szulfátot és 1,2 g nátrium-kloridot oldunk 14 ml forró vízben. 1 g nátrium-hidrogén-szulfítot és 690 mg nátrium-hidroxidot 7 ml vízben ol-dunk, és 5 perc alatt hozzáadjuk a forró savas oldathoz. A kicsapódott fehér, szilárd anyagot szűrjük, és vízzel mossuk.

460 mg (1,7 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 2 ml vízben és 1 ml tömény só-savoldatban oldunk, majd a kapott oldatot 0 °C-ra hűtjük, és 275 mg ná-trium-nitrit (NaNO₂) 1 ml vízzel készült oldatával kezeljük cseppenként. A kapott oldathoz 202 mg (2,04 mmol) fentiek szerint előállított CuCl-t adunk 2 ml tömény sósavoldatban, 10 perc alatt (gázfejlődést figyelhe-

tünk meg). A kapott oldatot 60 °C-on 15 percen keresztül melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és négyszer 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Nátrium-szulfát felett végzett szárítás után az oldatot szűrjük, és koncentrálnuk, a kapott olajat szilikagélrétegen átszűrve eltávolítjuk az alapvonalban lévő anyagot, az eluálást 50% etil-acetát/hexánok eleggyel végezzük. 470 mg (95%) olajat kapunk.

B) 4-Klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

470 mg (1,62 mmol) 1-(4-klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanon és 344 mg (3,24 mmol) nátrium-karbonát 30 ml metanollal és 10 ml vízzel alkotott elegyét visszafolyatató hűtő alatt forraljuk. 2 óra elteltével a reakcióelegyet lehűtjük, és vízzel hígítjuk, majd négyszer 40 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. A kapott sárga olajat 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldat feleslegével kezeljük, és koncentrálnuk, majd minimális mennyiségű diklórmétánban oldjuk, és az oldatot hexánokkal telítjük és 4 órán keresztül keverjük. A terméket szűréssel összegyűjtjük. 150 mg (42%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (szabad bázis) (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,00-2,94 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, J=10,5 Hz, 1H);

¹H-NMR-spektrum (HCl só) (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,30-7,20 (m, 3H), 3,30-3,15 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, J=11,0 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 194,1 [(M+1)⁺].

32. példa

10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-cianid-hidroklorid

A) 1-(4-Jód-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanon

500 mg (1,85 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetant 5 ml víz és 0,5 ml tömény kén-savoldat elegyében oldunk, majd 0 °C-ra hűtjük az oldatot, és 140 mg (2,04 mmol) nátrium-nítrít 2 ml vízzel készült oldatával kezeljük csep-

penként. 10 perc alatt hozzáadunk 460 mg (2,78 mmol) kálium-jodidot 0,5 ml 1 N kénsavoldatban (a reakcióelegy sötétvörössé válik). A kapott oldatot szobahőmérsékletre melegítjük és 18 órán keresztül keverjük. A reakciót nátrium-hidrogén-szulfid és víz hozzáadásával (pH 2,5) leállítjuk, majd négyszer 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Nátrium-szulfáton végzett szárítás után az oldatot szűrjük, és koncentrálnak. A kapott sárga olajat szilikagélen kromatografálva 260 mg (37%) sárga olajat kapunk. TLC (30% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,70$.

[5,4 g-os méret a fentiek szerint 5 g (67%) terméket eredményez.]

B) 4-Jód-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észter

5 g (13,1 mmol) 1-(4-jód-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon és 50 ml 37%-os, telített, vizes ammónium-hidroxid-oldatot 250 ml metanolban 2 órán keresztül keverünk, majd az elegyet koncentrálnak, és kétszer 50 ml metanollal azeotróposan szárítjuk. A kapott terméket 75 ml 1,4-dioxánnal keverjük, és 15 ml telített nátrium-karbonát-oldattal kezeljük. Az elegyhez 5,71 g (26,2 mmol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül keverjük, majd 50 ml vízzel kezeljük, és négyszer 30 ml diklórmetánnal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentrálnak, és szilikagélen kromatografáljuk (TLC, 20% etil-acetát/hexánok). 4,9 g (98%) terméket kapunk olaj formájában.

C) 4-Ciano-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észter

[House H. O., Fischer W. F., J. Org. Chem. 3626 (1969) eljárásának alkalmazásával.]

108 mg (1,21 mmol) CuCN és 59 mg (1,21 mmol) NaCN elegyét 6 ml DMF-ben, 150 °C-on, nitrogén alatt melegítjük. Az oldódás 20 perc alatt végbemegy. Az oldathoz 232 mg (0,6 mmol) 4-jód-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert adunk 3,5 ml DMF-ben, és a reakcióelegyet 150 °C-on 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, 50%-os, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal hígítjuk, és háromszor 30 ml 50% etil-acetát/hexánok eleggyel ex-

traháljuk. Nátrium-szulfát felett végzett szárítás, szűrés, és koncentráció után 86 mg (50%) terméket izolálunk kromatográfiásan [TLC (20% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,28$].

D) 10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il-cianid-hidroklorid

A 4-ciano-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butyl)-észtert 6 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, és 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd koncentráljuk, minimális mennyiségű, dietil-éterrel telített metanolban oldjuk, és 18 órán keresztül keverjük. Szűrés után 49 mg (73%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,66 (széles s, NH), 7,86 (széles s, NH), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,33-2,97 (m, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, J=11,0 Hz, 1H);

GCMS m/e: 184 (M⁺);

Olvadáspont: 268-273 °C.

33. példa

3-(10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-hidroklorid

300 mg (1,1 mmol) 4-ciano-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butyl)-észtert 10 ml etanol-ban keverünk. Az elegyhez 382 mg (5,5 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 242 mg (6,05 mmol) nátrium-hidroxidot adunk, és a reakcióelegyet 45 percen keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentráljuk. 110 mg (0,35 mmol) sárga, szilárd anyagot kapunk, amelyet 1 ml piridinben oldunk, és 0,03 ml (0,415 mmol) acetyl-kloriddal kezelünk, az elegyet 100 °C-on 18 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, vízzel kezeljük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített, vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentráljuk. Szilikagélén végzett kromatográfia után 50 mg (0,15 mmol) terméket kapunk [TLC 25% etil-acetát/hexánok]

$R_f = 0,18$]. A terméket 10 ml 2 N metanos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, 70 °C-on 1 órán keresztül melegítjük, lehűtjük, koncentrálnak, és metanol/dietil-éterből átkristályosítjuk.

15 mg cím szerinti terméket kapunk.

APCI MS m/e: 242,2 [(M+1)⁺].

34. példa

1-(10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-1-etanon-hidroklorid

A) 1-(4-Acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanon

253 mg (1,0 mmol) 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanont és 0,68 ml (10 mmol) acetyl-kloridot 3 ml DCE-ben oldunk, és az oldatot 667 mg (5,0 mmol) alumínium-kloriddal (AlCl₃) kezeljük. A kapott sárga elegyet 30 percen keresztül keverjük, majd jég és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegybe öntjük. Az elegyet 20 percen keresztül keverjük, majd háromszor 30 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist gyapotrétgen átszűrve szárítjuk, majd koncentrálnak. 255 mg (86%) narancssárga-sárga olajat kapunk.

B) (4-Acetyl-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butyl)-észter

1,3 g (4,37 mmol) 1-(4-acetyl-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanont és 10 ml 37%-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot 30 ml metanolban 3 órán keresztül keverünk, majd az elegyet koncentrálnak, és kétszer 50 ml metanollal azeotróposan szárítjuk. (Ez a termék közvetlenül átalakítható hidroklorid-sóvá: lásd a következő példát.) A kapott terméket 20 ml 1,4-dioxánnal keverjük, és 5 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük. Az elegyhez 1,91 g (8,74 mmol) di(terc-butyl)-dikarbonátot adunk, 2 órán keresztül keverjük, majd 50 ml vízzel kezeljük, négyszer 30 ml diklór-metánnal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, koncentrálnak, és kromatografáljuk. 1,3 g (100%) olajat kapunk.

TLC (40% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,56$.

C) 1-(10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-1-etanon-hidroklorid

190 mg (0,63 mmol) 4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldat feleslegével kezelünk, és az elegyet 70 °C-on 1 órán keresztül melegítjük, majd koncentráljuk, és minimális mennyiségű metanolban oldjuk. A kapott oldatot dietil-éterrel telítjük, és keverjük. 18 óra elteltével a fehér, kristályos terméket szűréssel összegyűjtjük. 81 mg (54%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,75 (széles s, NH), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (széles s, NH), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,33 (széles s, 2H), 3,22 (széles s, 2H), 3,00 (széles m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (d, J=11,0 Hz, 1H);

GCMS m/e: 201 (M⁺);

Olvadáspont: 198-202 °C.

35. példa

10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-ol-hidroklorid

A) Ecetsav-(10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-észter

2,5 g (8,41 mmol) 1-(4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanont és 7,5 g (42 mmol) 3-klórperbenzoesavat (m-CPBA) 20 ml diklórmétánban keverünk, és az elegyet 40 °C-on 18 órán keresztül melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 3 ml (40,8 mmol) dimetil-szulfiddal (Me₂S) kezeljük, és 24 órán keresztül keverjük. A kapott elegyet jég és 100 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldat elegyébe öntjük, majd négyszer 40 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist háromszor 40 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfát felett szá-rítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. 1,83 g (69%) olajat kapunk.

TLC (etil-acetát) R_f = 0,80.

B) 2,2,2-Trifluor-1-(4-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanon

900 mg (2,87 mmol) ecetsav-(10-trifluoracetil-10-azatriciklo-

[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-észtert 20 ml metanolban és 15 ml telfített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban 48 órán keresztül keverünk. Az elegyet koncentráljuk, vízzel hígítjuk, és háromszor 20 ml diklórmetánnal extraháljuk, majd gyapotrétegen átszűrve szárítjuk. Szilikagélen végzett kromatográfiával 420 mg (54%) tiszta terméket kapunk.

TLC (5% metanol/CH₂Cl₂) R_f = 0,44;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,21 (széles s, 1H), 3,16 (széles s, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,97 (d, J=11,0 Hz, 1H).

C) 10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-ol-hidroklorid

50 mg (0,184 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanont 5 ml 3/1 arányú metanol/víz elegyben oldunk, az oldatot 40 mg (0,369 mmol) szilárd nátrium-karbonáttal kezeljük, és 65 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. Az elegyet koncentráljuk, vízzel hígítjuk, és háromszor 20 ml diklórmetánnal extraháljuk, majd gyapotrétegen átszűrve szárítjuk. Szilikagélrétegen átszűrve olajat kapunk (10% metanol/diklórmetán), amelyet 3 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezelünk, majd az elegyet koncentráljuk, a maradékot minimális mennyiségű metanolban oldjuk, dietil-éterrel telítjük, és keverjük. 18 óra elteltével a fehér, kristályos terméket szűréssel összegyűjtjük. 10 mg (26%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDOD₃) δ: 7,16 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,32-3,28 (4H), 3,09 (dd, J=14,5, 12,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (d, J=11,0 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 176,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: 308 °C (bomlik).

36. példa

7-Metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén-hidroklorid

A) 1-(4-Acetil-5-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-

2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

800 mg (2,55 mmol) ecetsav-(10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-észterhez 1,0 g (7,65 mmol) alumínium-kloridot adunk, és az elegyet 170 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. Az elegyet lehűtjük, 20 ml 1 N vizes sósavoldattal kezeljük, etil-acetáttal extraháljuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Kromatográfiás tisztítással 190 mg (24%) olajat kapunk.

TLC (etil-acetát) $R_f = 0,75$;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ : 12,58 (s, 0,5 H), 12,52 (s, 0,5 H), 7,53 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,28 (széles s, 1H), 3,24 (széles s, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,97 (széles d, $J=11,2$ Hz, 1H).

B) 2,2,2-Trifluor-1-[4-hidroxi-5-(1-hidroxiiminoetil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il]-etanon

190 mg (0,605 mmol) 1-(4-acetil-5-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont, 99 mg (1,21 mmol) hidroxilamin-hidrokloridot és 118 mg (1,21 mmol) nátrium-acetátot 4 ml metanolban és 1 ml vízben 65 °C-on 18 órán keresztül melegítünk. Az elegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 177 mg (93%) sárga olajat kapunk.

C) 2,2,2-Trifluor-7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén-etanon

A fent kapott olajat, azaz 177 mg (0,65 mmol) 2,2,2-trifluor-1-[4-hidroxi-5-(1-hidroxiimino-etil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il]etanont 3 ml DCE-vel keverünk, és az elegyet 0,4 ml (2,8 mmol) trietil-aminnal és 0,3 ml (2,8 mmol) ecetsav-anhidriddel kezeljük, majd 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vízzel kezeljük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A kapott sárga olajat 3 ml vízmentes DMF-ben oldjuk, és 32 mg (1,08 mmol) 60%-os olajos nátrium-hidriddel kezeljük. Az elegyet 18 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk újabb 33 mg 60%-os olajos nátrium-hidridet, és az elegyet 2 órán keresztül keverjük.

A reakcióelegyet 5 ml vízzel hígítjuk, és háromszor 30 ml 80% etil-acetát/hexánok eleggyel extraháljuk. A szerves fázist háromszor 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. Kromatográfiás tisztítással olajat kapunk.

TLC (40% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,56$.

D) 7-Metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén-hidroklorid

A 2,2,2-trifluor-7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén-etanont a 9C példában ismertetett eljárás alkalmazásával alakítjuk át cím szerinti vegyületté. A terméket 3 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-kloriddal kezeljük, koncentrálnak, minimális mennyiségű diklórometánban oldjuk, hexánokkal telítjük, és keverjük. 18 óra elteltével a fehér, kristályos terméket szűréssel összegyűjtjük. 18 mg (összesen 13%) terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,42-2,98 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, $J=10,5$ Hz, 1H);

APCI MS m/e: 215,2 [(M+1)⁺].

37. példa

4-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid és

4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

1,0 g (3,3 mmol) 1-(4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanont és 4,0 g (33,6 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált (DMF-DMA) 140 °C-on 18 órán keresztül melegítünk. Lehűtés után a kristályos csapadékot leszűrjük, és etil-acetáttal mossuk. 690 mg (58%) szilárd anyagot kapunk.

A fenti szilárd anyagot, azaz 200 mg (0,56 mmol) 3-dimetilamino-1-(10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-propenont 2 ml etanolban oldjuk, és 0,1 ml 5 N etanos hidrogén-kloriddal, majd 0,6 mmol metil-hidrazinnal kezeljük. A kapott elegyet 70 °C-on 4 órán keresztül melegítjük. Az elegyet lehűtjük, vízzel hígít-

juk, etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. Szilikagélén végzett kromatográfiával 130 mg (68%) terméket kapunk regioizomerek 3/1 arányú elegyeként. [TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,40$].

130 mg (0,388 mmol) fenti olajat és 82 mg (0,775 mmol) szilárd nátrium-karbonátot 10 ml metanolban és 5 ml vízben 18 órán keresztül keverünk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd vízzel hígítjuk, diklórmétánnal extraháljuk, gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és koncentrálnak. A terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, és olajjá koncentrálnak. A sóvá alakítást 2 N metanolos hidrogén-kloriddal végezzük, az elegyet koncentrálnak, és metanol/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 85 mg (58%) terméket kapunk regioizomer pirazolok 3/1 arányú elegyeként.

TLC [5% metanol/ CH_2Cl_2 (NH_3)] $R_f = 0,25$;

TFA-prekurzo APCI MS m/e: 336,2 $[(M+1)^+]$.

38. példa

4,5-Diklór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

A) 1-(4,5-Diklór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

[Campaigne E., Thompson W., J. Org. Chem. 72, 629 (1950) eljárása alapján.]

539 mg (2,1 mmol) 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 5 ml diklórmétánban keverünk, és az elegyet 982 mg (4,21 mmol) szilárd ICl_3 -mal kezeljük. A kapott narancssárga oldatot 0,5 órán keresztül keverjük, 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldatba öntjük, háromszor 25 ml diklórmétánnal extraháljuk, gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és koncentrálnak. 570 mg (84%) olajat kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,62$.

B) 4,5-Diklór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

570 mg (1,75 mmol) 1-(4,5-diklór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 25 ml metanolban keverünk, és

az elegyet 5 g (47 mmol) szilárd nátrium-karbonáttal kezeljük 5 ml vízben. A kapott elegyet 70 °C-on 4 órán keresztül melegítjük, koncentrálnuk, a kapott szilárd anyagot vízzel hígítjuk, és háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. A terméket kétszer 40 ml 1 N vizes sósavoldattal extraháljuk, etil-acetáttal mossuk, majd telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal pH ~10 értékre semlegesítjük. A terméket háromszor 40 ml diklórmetánnal extraháljuk, gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és koncentrálnuk.

400 mg (100%) olajat kapunk.

A kapott olajat metanolban oldjuk, és 4 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, majd koncentrálnuk, a maradékot minimális mennyiségű metanolban oldjuk, dietil-éterrel telítjük, és 18 órán keresztül keverjük. A terméket szűrővel összegyűjtve 210 mg (45%) terméket kapunk.

TLC [50% etil-acetát/hexánok (NH₃)] $R_f = 0,08$;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,58 (s, 2H), 3,33-2,97 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (d, J=10,5 Hz, 1H);

¹³C-NMR-spektrum (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 141,02, 130,60, 126,58, 45,54, 40,55, 38,30;

GCMS m/e: 227, 229 (M⁺);

Olvadáspont: 283-291 °C.

39. példa

N⁴,N⁴-Dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonamid-hidroklorid

A) 10-Trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonil-klorid

530 mg (2,1 mmol) 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanont adunk 2 ml (30 mmol) klórszulfonsavhoz, és az elegyet 5 percen keresztül keverjük. Az elegyet ezután jégre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. 640 mg (87%) olajat kapunk.

TLC (30% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,15$.

B) N⁴,N⁴-Dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonamid-hidroklorid

320 mg (0,9 mmol) 10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonil-kloridot 10 ml THF-ben keverünk, és az elegyet 1,5 ml 40%-os vizes dimetil-amin-oldattal kezeljük. 10 perc elteltével az elegyet koncentráljuk, majd szilikagélen kromatografáljuk [TLC (30% etil-acetát/hexánok) R_f = 0,31]. 256 mg (78%) olajat kapunk.

A kapott anyagot 6 ml metanolban és 2 ml ammónium-hidroxid-oldatban oldjuk, és 18 órán keresztül keverjük. Az elegyet koncentráljuk, és metanollal háromszor azeotróposan szárítjuk. A kapott olajat metanolban oldjuk, és 4 ml 3 N etil-acetátos sósavoldattal kezeljük, koncentráljuk, minimális mennyiségű metanolban oldjuk, dietil-éterrel telítjük, és 18 órán keresztül keverjük. A terméket szűréssel összegyűjtve 163 mg (59%) fehér port kapunk.

TLC [10% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,54;

¹H-NMR-spektrum (szabad bázisra) (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (d, J=12,5 Hz, 2H), 3,07 (dd, J=12,5, 2,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (d, J=11,0 Hz, 1H);

¹³C-NMR-spektrum (100 MHz, CDCl₃) δ: 128,43, 124,16, 122,75, 46,67, 46,55, 42,11, 39,44, 37,81;

GCMS m/e: 266 (M⁺);

¹H-NMR-spektrum (HCl sóra) (400 MHz, 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=11,0 Hz, 1H);

GCMS m/e: 266 (M⁺);

Elemanalízis eredmények a C₁₃H₁₈N₂O₂·HCl összegképlet alapján:

számított: C = 51,56%, H = 6,32%, N = 9,25%;

talált: C = 51,36%, H = 6,09%, N = 9,09%.

40. példa

4-(1-Pirrolidinilszulfonil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

A pirrolidin analógot 320 mg (0,9 mmol) 10-trifluoracetil-10-azatri-

ciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triën-4-szulfonil-kloridból állítjuk elő a 39B példában leírtak szerint, azzal az eltéréssel, hogy a 39B példa szerinti kapcsolási lépésben pirrolint alkalmazunk. 314 mg (89%) TFA terméket izolálunk olaj formájában. A védőcsoport eltávolítását és a sóvá alakítást a 39B példában leírtak szerint elvégezve 189 mg (63%) fehér port kapunk.

TLC [10% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] R_f = 0,60;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H) 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,30-3,15 (m, 8H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,98 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,72 (m, 4H);

¹³C-NMR-spektrum (100 MHz, CDCl₃) δ: 146,91, 144,08, 136,65, 127,90, 124,18, 122,36, 50,43, 47,87, 46,80, 46,63, 42,11, 39,63, 25,10;

APCI MS m/e: 293 [(M+1)⁺];

¹H-NMR-spektrum (HCl sóra) (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,78 (széles s, NH), 8,1 (széles s, NH), 7,73 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,39-3,01 (10H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,66 (m, 4H);

GCMS m/e: 292 (M⁺);

Elemanalízis eredmények a C₁₃H₁₈N₂O₂·HCl·1/2metanol összegképlet alapján:

számított: C = 54,07%, H = 6,47%, N = 8,51%;

talált: C = 53,98%, H = 6,72%, N = 8,12%.

41. példa

5,13-Diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-triën-6-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet Quallich G., J., Morrissey P. M., Synthesis, 51-53 (1993) eljárása szerint állítjuk elő egy orto-fluorfenil-maradékhoz viszonyítva egy ekvivalens 4,5-dinitro-10-azatriciklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triën-10-karbonsav-(terc-butyl)-észterrel végzett kezeléssel.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,42 (s, NH), 9,88 (széles s, NH), 7,52 (széles s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,41 (d,

$J=5,0$ Hz, 2H), 3,35-3,13 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (d, $J=11,5$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 215,2 $[(M+1)^+]$.

42. példa

6-Oxo-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid

[Referenciaként lásd: Nachman R. J., J. Het. Chem., 1545 (1982)]

317 mg (1,11 mmol) 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanont 10 ml THF-ben keverünk, és az elegyet 269 mg (1,66 mmol) karbonildiimidazollal kezeljük, és 60 °C-on 18 órán keresztül melegítjük. Az elegyet koncentráljuk, 50 ml diklórmétánnal hígítjuk, és háromszor 10 ml 1 N vizes sósavoldattal mossuk. A szerves fázist gyapotrétégen átszűrve szárítjuk, koncentráljuk, és szilikagélen kromatografáljuk (50% etil-acetát/hexánok). 130 mg olajat kapunk. Ezt az anyagot a 9C példában leírtak szerint alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11,78 (s, NH), 9,56 (széles s, NH), 7,63 (széles s, NH), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,26 (széles s, 2H), 3,16 (széles t, $J=9,5$ Hz, 1H), 2,93 (széles s, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (d, $J=11,0$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 217,2 $[(M+1)^+]$.

43. példa

6-Benzil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid

2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanont és fenil-acetil-kloridot a 47. példában ismertetett eljárással alakítunk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36-7,24 (5H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (d, $J=2,5$ Hz, 2H), 3,39 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 3,18 (2H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (d, $J=11,5$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 291,2 $[(M+1)^+]$.

44. példa

3-Fenil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

A) 5-Fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalin és 5-jód-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalin

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

9,37 g (385 mmol) magnéziumforgácsot 1000 ml vízmentes tetrahidrofuranban keverünk egy lánggal kiszárított, 2 literes, háromnyakú gömblombikban, amely egy nitrogénadapterrel ellátott, nem kiegyenlítő adagolótölcsérrel, mágneses keverővel és nitrogénadapterrel ellátott hatékony hűtővel van felszerelve. A lombik tartalmát keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk egy eltávolítható fűtőköpeny segítségével. Az elegybe 0,3 g 2,6-difluor-jódbenzolt, majd 0,3 ml 3 N tetrahidrofuranos etil-magnézium-bromid-oldatot adunk. Az adagolótölcsért 24,24 g (367 mmol) ciklopentadién és 88,0 g (367 mmol) 2,6-difluor-jódbenzol alaposan összekevert elegyével töltjük meg. Kis részletekben (~ 1 ml) körülbelül négy alkalommal, beadagoljuk a fenti elegyet, hogy elősegítsük a reakció iniciálását. Körülbelül 15 perc elteltével a reakció beindul (exoterm, gőzkondenzálás), a melegítést szükség szerint fenntartjuk az adagolótölcsér tartalmának beadagolása során. A reakcióelegyet ezután körülbelül 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk (nincs kiindulási anyag GCMS szerint).

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 200 ml vízzel hígítjuk, majd a szilárd anyagokat 200 ml 1 N vizes sósavoldat hozzáadásával oldjuk. A terméket négyszer 150 ml hexánokkal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 150 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szilikagélrétegen átszűrjük, hexánokkal mossuk, és koncentrálnak. 70 g olajat kapunk. Szilikagélen végzett kromatográfiával, az eluálást hexánokkal végezve két hozadékot (9,0 g és 21,0 g) kapunk, amelyek elsődlegesen 5-jód-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalint tartalmaznak.

TLC (hexánok) $R_f = 0,63$.

B) 5-Jód-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-diol

20 g 5-jód-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalint és 17,61 g (130 mmol) N-metil-morfolin-N-oxidot 90 ml acetonban és 13 ml vízben keverünk. Az elegyhez 0,2 ml 2,5 tömeg%-os t-butanolos OsO_4 oldatot (0,02 mmol) adunk. 144 óra elteltével 5 g Florisilt és 3 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldatot adunk az elegyhez, és 0,5 órán keresztül keverjük. Az elegyet celitrétegen átszűrjük, és koncentráljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást hexánok $\rightarrow$ 100% etil-acetát grádienssel végezzük. 13,73 g sárga, szilárd anyagot kapunk. APCI MS m/e: 301,1 $[(M-1)^+]$.

C) 10-Benzil-3-jód-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

8,33 g (27,6 mmol) 5-jód-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-diolt és 10 mg Et_3NBnCl -t 25 ml diklórmétánban és 75 ml vízben intenzíven keverünk, majd az elegyet 6,17 g (29,0 mmol) nátrium-perjodáttal kezeljük. 1,5 óra elteltével a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 40 ml DCE-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist négyszer 30 ml vízzel mossuk, amíg keményítő jodid papírral nem kapunk reakciót, ezután 30 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és 3,16 ml (29,0 mmol) benzil-aminnal kezeljük, 2 percen keresztül keverjük, majd adagolótölcsérbe visszük át. Ezt az oldatot ~10 perc alatt, intenzív keverés közben hozzáadjuk 18,72 g (88,0 mmol) $\text{NaHB}(\text{OAc})_2$ 150 ml DCE-vel készült, 0 °C-ra hűtött elegyéhez. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet hűtés nélkül 2 órán keresztül keverjük. Az elegyet 100 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal hígítjuk, és 1 órán keresztül keverjük, majd a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist háromszor 50 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, gyapotrétegen átszűrve szárítjuk, és koncentráljuk. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítással 6,3 g (61%) olajat kapunk.

TLC (5% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,10$;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,28-

7,22 (m, 3H), 7,13 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 3,58 (AB dd, $J=14,2$ Hz, 2H), 3,26 (széles s, 1H), 3,21 (széles s, 1H), 3,04 (széles d, $J=10,2$ Hz, 1H), 2,83 (széles d, $J=10,2$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 2,39 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,72 (d, $J=10,5$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 376,0 $[(M+1)^+]$.

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

[Részletesen lásd: Miyaoura N., Suzuki A., Chem. Rev. 95, 2457-2483 (1995).]

375,3 mg (1,0 mmol) 10-benzil-3-jód-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triént, 785 mg (8,00 mmol) kálium-acetátot és 183 mg (1,5 mmol) fenil-boronsavat 5 ml 10/1 arányú etanol/víz eleggyel keverünk. Az elegyet gázmentesítjük (3 vákuum/N₂ ciklus), 57,5 mg (0,05 mmol) tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-val kezeljük, és 90 °C-on 18 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk, és háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 50 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. 180 mg (55%) olajat kapunk.

TLC (4% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,18$;

GSMS m/e : 325 (M^+).

E) 3-Fenil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

10-benzil-3-fenil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triénből a 2D példában ismertetett körülmények között állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

TLC [10% metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)] $R_f = 0,30$;

(Szabad bázisra kapott adatok) ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ :

7,46-7,15 (8H), 3,17 (széles s, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J=10,5, 2,5$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J=10,5, 2,5$ Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,91 (d, $J=10,5$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 236,2 $[(M+1)^+]$;

(HCl só) olvadáspont: 262-265 °C;

Elemanalízis eredmények a $C_{17}H_{17}N \cdot HCl \cdot 1/3H_2O$ összegképlet alapján:
számított: C = 73,26%, H = 6,86%, N = 5,19%;
talált: C = 73,50%, H = 6,77%, N = 5,04%.

45. példa

**3-Hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidro-
klorid**

**A) 10-Benzil-3-boronsav-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
2(7),3,5-trién**

3,0 g (7,99 mmol) 10-benzil-3-jód-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triént 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal keverünk -78 °C-on, nitrogén alatt, és az elegyet cseppenként 3,84 ml 2,5 M (9,59 mmol) hexános n-BuLi oldattal kezeljük. 10 perc elteltével cseppenként hozzáadunk 4,61 ml (20,0 mmol) triizopropil-borátot. 0,5 óra elteltével a reakcióelegyet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, 5 percen keresztül keverjük, háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és koncentrálnak. A maradékot 30% dietil-éter/hexánok elegyben oldjuk, és négyszer

50 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. Az egyesített lúgos, vizes fázist tömény sósavval pH 8 értékre állítjuk, és négyszer 25 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatográfiával, az eluálást először 3% etil-acetát/hexánok eleggyel végezve az apoláros komponensek eltávolítására, majd 5% metanol/diklórmétánnal eluálva cím szerinti vegyületet kapunk.

TLC (25% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,60$.

**B) 10-Benzil-3-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
trién**

140 mg (0,48 mmol) 10-benzil-3-boronsav-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién 5 ml THF-fel készült oldatát 64,5 mg (0,48 mmol) N-metilmorfolin-N-oxiddal kezeljük, és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet koncentrálnak, és szilikagélen kromatografálva kapjuk a terméket.

TLC (25% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,18$;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,18-7,15 (3H), 7,04 (dd, J=8,0, 7,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=8,0, 1,0 Hz), 3,53 (széles s, OH), 3,51 (AB d, J=14,0 Hz, 2H), 3,28 (széles s, 1H), 3,06 (széles s, 1H), 2,91 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J=8,5, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 2,42 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,39 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,65 (d, J=10,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 266,5 [(M+1)⁺].

C) 3-Hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-hidroklorid

160 mg (0,60 mmol) 10-benzil-3-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-triént az 1D példában ismertetett eljárással alakítunk át cím szerinti vegyületté.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,51 (széles s, 1H), 3,33-3,25 (3H), 3,16 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,09 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,02 (d, J=11,0 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 175,8 [(M+1)⁺];

(HCl só) olvadáspont: 253-255 °C.

46. példa

4,5-Difluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-tri-én-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1. és 2. példában ismertetett eljárásokkal állítjuk elő, kiindulási anyagként 2,4,5-trifluorbrómbenzolt alkalmazva.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,31 (t, J=8,5 Hz, 2H), 3,48-3,13 (6H), 2,38 (m, 1H), 2,11 (d, J=11,5 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 196,2 [(M+1)⁺];

(HCl só) olvadáspont: 301-303 °C;

Elemanalízis eredmények a C₁₁H₁₁F₂N·HCl·1/6H₂O összegképlet alapján:
számított: C = 56,30%, H = 5,30%, N = 5,97%;

talált: C = 56,66%, H = 5,41%, N = 5,96%.

47. példa

6-Etil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanonból és propionil-kloridból állítjuk elő a 30. példában ismertetett eljárást és Goldstein S. W., Dambek P. J. [J. Het. Chem. 27, 335 (1990)] eljárását alkalmazva.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,48 (d, J=2,5 Hz, 2H), 3,41 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,20 (2H), 3,01 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,42 (t, J=7,5 Hz, 3H);

APCI MS m/e: 229,2 [(M+1)⁺].

48. példa

6-Izopropil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroxi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-etanonból és izobutiril-kloridból állítjuk elő a 47. példában ismertetett eljárással.

TLC (25% etil-acetát/hexánok) R_f = 0,14;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,65 (2H), 3,49 (széles s, 2H), 3,41 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,33-3,19 (3H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 6H);

APCI MS m/e: 243,2 [(M+1)⁺];

(HCl só) olvadáspont: 249-251 °C.

49. példa

5,14-Diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(5,14-Diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

[Campbell K. N., Schaffner I. J., J. Am. Chem. Soc. 67, 86 (1945) eljárása alapján]

607 mg (1,98 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 5 ml 95% etanol/víz elegyben

oldunk, és az oldatot 800 mg (2,97 mmol) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -val és 27 mg (0,20 mmol) ZnCl_2 -vel kezeljük 2 ml etanolban. Az elegyet 65°C -on 15 percen keresztül melegítjük, majd 0,2 ml (2,97 mmol) akroleinnel kezeljük, és 2,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Miután a reakció TLC szerint lejátszódott, az elegyet lehűtjük, és 40 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. Az elegyet (pH 8,5) nyolcszor 30 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd gyapotrétegen átszűrve szárítjuk. Koncentráció után sötét olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. 150 mg (17%) sárga olajat kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,08$.

B) 5,14-Diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

94,7 mg (0,31 mmol) 1-(5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanonat a 7. példában leírtak szerint alakítunk át cím szerinti vegyületté. 36,9 mg kristályos, szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,19 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, $J=8,3, 5,6$ Hz, 1H), 3,78 (széles s, 1H), 3,74 (széles s, 1H), 3,58 (széles d, $J=11,4$ Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 210,9 $[(M+1)^+]$;

Olvadáspont: 260°C (bomlik);

Elemenálízis eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ összegképlet alapján:

számított: C = 59,38%, H = 5,69%, N = 9,89%;

talált: C = 59,69%, H = 5,82%, N = 9,79%.

50. példa

6-Metil-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),-3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(6-Metil-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanon

6,86 mg (2,00 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanonat 0,2 ml (2,97 mmol) (E)-2-

butenállal reagáltatunk a 49A példában ismertetett eljárást követve. 335,6 mg (52%) sárga olajat kapunk.

TLC (75% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,25$.

B) 6-Metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),-3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

308 mg (0,96 mmol) 1-(6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoretanon a 7. példában ismertetett eljárással alakítunk át cím szerinti vegyületté. 186 mg kristályos, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ : 9,00 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,76 (széles s, 1H), 3,71 (széles s, 1H), 3,57 (széles d, J=11,8 Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, J=11,6 Hz, 1H);

APCI MS m/e: 225,2 [(M+1)⁺];

Olvadáspont: >300 °C (bomlik);

Elemanalízis eredmények a C₁₅H₁₆N₂·2HCl·1/2H₂O összegképlet alapján: számított: C = 58,83%, H = 6,25%, N = 9,15%;

talált: C = 58,49%, H = 6,22%, N = 9,02%.

51. példa

7-Metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(7-Metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

686 mg (2,00 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 0,25 ml (3,00 mmol) 2-metilpropenállal reagáltatunk a 49A példában ismertetett eljárással. 94 mg (15%) sárga olajat kapunk.

TLC (10% metanol/CH₂Cl₂) $R_f = 0,16$.

B) 7-Metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

86 mg (0,27 mmol) 1-(7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoretanon a 7. példában ismertetett eljárással alakítunk át cím szerinti vegyü-

letté. 12,6 mg kristályos, szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,10 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,76 (széles s, 1H), 3,72 (széles s, 1H), 3,57 (széles d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 225,0 $[(M+1)^+]$.

52. példa

7-Etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(7-Etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanon

686 mg (2,00 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanont 0,35 ml (3,60 mmol) 2-etilpropenállal reagáltatunk a 49A példában ismertetett eljárással. 110 mg (16%) sárga olajat kapunk.

TLC (75% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,32$.

B) 7-Etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

94 mg (0,28 mmol) 1-(7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanont a 7. példában ismertetett eljárással alakítunk át cím szerinti vegyületté. 33 mg kristályos, szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,76 (széles s, 1H), 3,72 (széles s, 1H), 3,56 (széles d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,05 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 1,44 (t, $J=7,5$ Hz, 3H);

APCI MS m/e : 239,1 $[(M+1)^+]$;

Olvadáspont: 288-291 °C (bomlik);

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C = 58,36%, H = 6,73%, N = 8,51%;

talált: C = 57,98%, H = 5,99%, N = 8,41%.

53. példa

8-Metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(8-Metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

775 mg (2,52 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanont 0,32 ml (3,79 mmol) 1-butén-3-onnal reagáltatunk a 49A példában ismertetett eljárással. 424 mg (52%) sárga olajat kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,08$.

B) 8-Metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

403 mg (1,26 mmol) 1-(8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoretanont a 7. példában ismertetett eljárással alakítunk át cím szerinti vegyületté. 266 mg kristályos, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ : 9,01 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,76 (széles s, 2H), 3,58 (széles d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,33 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

Elemanalízis eredmények a C₁₅H₁₆N₂·2HCl·H₂O összegképlet alapján:

számított: C = 57,15%, H = 6,39%, N = 8,89%;

talált: C = 57,43%, H = 6,44%, N = 8,82%.

54. példa

5,14-Diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on-hidroklorid

A) 3,3-Dimetoxipropánsav-lítiumsó

[Alabaster C. T. és munkatársai J. Med. Chem. 31, 2048-2056 (1988) eljárásához hasonlóan]

14,25 g (96,2 mmol) 3,3-dimetoxipropánsav-metil-észtert 100 ml THF-ben 2,5 g (106 mmol) LiOH·H₂O-val és 2 ml vízzel kezelünk. Az elegyet 4 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük, és tetrahidrofuránnal négyszer azeotróposan szárítjuk.

13,3 g fehér, szilárd anyagot kapunk.

B) 1-[4-(N-3',3'-Dimetoxi-propionamid)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il]-2,2,2-trifluoretanon

840 mg (6,0 mmol) 3,3-dimetoxipropánsav-lítiumsót 15 ml THF-ben 0,85 ml (6,0 mmol) trifluorecetsav-anhidriddel kezelünk cseppenként, és az elegyet 15 percen keresztül keverjük. A kapott sárga oldatot cseppenként hozzáadjuk 540 mg (2 mmol) 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoretanon 5 ml THF-fel és 2 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal készült, erősen kevert elegyéhez. 3 óra elteltével a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és háromszor extraháljuk etil-acetáttal. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A kapott olajai szilikagélen kromatografálva 477 mg (62%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,37$.

C) 1-(5,14-Diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on-10-il)-2,2,2-trifluoretanon

460 mg (1,19 mmol) 1-[4-(N-3',3'-dimetoxi-propionamid)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il]-2,2,2-trifluoretanont 4 ml trifluorecetsavval kezelünk, és az elegyet 18 órán keresztül keverjük, koncentrálnak, és diklórmétánnal és vízzel hígítjuk. A vizes fázist négyszer extraháljuk diklórmétánnal, és a szerves fázist 40 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd gyapotrétegen átszűrve szárítjuk. Koncentrálnak után 320 mg (83%) sárga, szilárd anyagot kapunk.

D) 5,14-Diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on-hidroklorid

540 mg (2 mmol) 1-(5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on-10-il)-2,2,2-trifluoretanont a 7. példában leírtak szerint eljárva alakítunk át cím szerinti vegyületté. 72 mg (71%) rózsaszín, kristályos, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,42 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,59 (széles s, 1H),

3,56 (széles s, 1H), 3,49 (dd, $J=12,4, 5,8$ Hz, 2H), 3,29 (m, 2H),
2,42 (m, 1H), 2,23 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

APCI MS m/e: 227 $[(M+1)^+]$;

Olvadáspont: 300 °C (bomlik);

Elemanalízis eredmények a $C_{14}H_{14}N_2O \cdot 2HCl$ összegképlet alapján:

számított: C = 56,20%, H = 5,39%, N = 9,36%;

talált: C = 56,40%, H = 5,63%, N = 9,25%.

55. példa

6-Klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka- 2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(6-Klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka- 2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanon

156 mg (0,49 mmol) 1-(5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on-10-il)-2,2,2-trifluoetanont 5 ml $POCl_3$ -mal kezelünk, és az elegyet 100 °C-on 3 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, a ma-radékot 15 ml diklórmetánnal hígítjuk, és óvatosan 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük keverés közben. A szén-dioxid fejlődés csökkenése után az elegyet szétválasztjuk, és a vizes fázist diklórmetánnal háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, gyapoton átszűrjük, és koncentráljuk. 217 mg (93%) barna olajat kapunk.

TLC (etil-acetát) $R_f = 0,3$;

1H -NMR-spektrum (400 MHz, 2HCl_3) δ : 8,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

APCI MS m/e: 341,1 $[(M+1)^+]$.

B) 6-Klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),- 3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

26 mg (0,076 mmol) 1-(6-klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanont a 7. példában leírtak szerint eljárva cím szerinti vegyületté alakítunk. 5,8 mg (24%) szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (szabad bázis) (400 MHz, $^2\text{HCCl}_3$) δ : 8,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,28 (széles s, 1H), 3,24 (széles s, 1H), 3,12 (széles d, $J=12,5$ Hz, 2H), 2,96 (széles d, $J=12,5$ Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 245,1 $[(M+1)^+]$.

56. példa

6-Metoxi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 6-Klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-

2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il-karbonsav-(terc-butil)-észter

2,82 g (11,53 mmol) 6-klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaént a 12A példában leírtak szerint eljárva alakítunk át cím szerinti vegyületté. 3,55 g (89%) barna olajat kapunk.

TLC (5% metanol/ CH_2Cl_2) $R_f = 0,37$.

B) 6-Metoxi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-

2(11),3,5,7,9-pentaén-10-karbonsav-(terc-butil)-észter

~12 mg fémnátriumot 1 ml metanolban oldunk nitrogén alatt, keverés közben, majd 118 mg (0,33 mmol) 6-klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-karbonsav-(terc-butil)-észter 3 ml metanollal készült oldatával kezeljük, és az elegyet 18 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, koncentrálnuk, vízzel kezeljük, és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és gyapotrétegen átszűrjük, majd koncentrálnuk. 165 mg olajat kapunk.

TLC (5% metanol/ CH_2Cl_2) $R_f = 0,55$.

C) 6-Metoxi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-

2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

138 mg (0,41 mmol) 6-metoxi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-karbonsav-(terc-butil)-észtert 4 ml trifluorecetsavban oldunk, és visszafolyatós hűtő alatt 4 órán keresztül forraljuk. Az elegyet lehűtjük, koncentrálnuk, a kapott olajat etil-acetátban oldjuk, és 1 ml 3 N etil-acetátos hidrogén-kloriddal

kezeljük. Koncentráció után a maradékot metanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. 51 mg (26%) bézs színű, szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,77 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,65 (széles s, 1H), 3,61 (széles s, 1H), 3,50 (dd, $J=12,4, 3,8$ Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,24 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

APCI MS m/e : 241,2 $[(M+1)^+]$;

Olvadáspont: 240 °C (sötétedik), 275 °C (bomlik);

TLC [10% metanol (NH_3)/ CH_2Cl_2] $R_f = 0,38$.

57. példa

6-Klór-10-fluor-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

A) 1-(6-Klór-10-fluor-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanon

3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triént a 7A példában ismertetett eljárással 1-(3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanonná alakítunk át. Ezt a terméket a 7B példában leírtak szerint nitráljuk. Az így kapott nitrált termékelegyet a 8. példában leírtak szerint redukáljuk, majd az 54. és 55. példában leírtak szerint alakítjuk át klórkinolinná. A kapott termékeket szilikagélen, oszlopkromatográfián szétválasztva kapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC (50% etil-acetát/hexánok) $R_f = 0,50$.

B) 6-Klór-10-fluor-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-hidroklorid

1-(6-Klór-10-fluor-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén-10-il)-2,2,2-trifluoetanon a 7C példában leírtak szerint alakítunk át 6-klór-10-fluor-5,14-diaza-tetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaénné.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,03 (dd, $J=8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,52 (széles s, 1H), 3,16 (széles s, 1H), 3,11 (dd, $J=12,8, 1,6$ Hz, 2H), 2,97 (ddd, $J=12,8, 2,5, 2,5$ Hz, 1H), 2,85 (ddd, $J=12,8, 2,5, 2,5$ Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,06 (d, $J=10,8$ Hz, 1H);

EI MS m/e: 263 (M^+).

A fenti terméket a 7C példában ismertetett módon alakítjuk át cím szerinti vegyületté.

58. példa

5,8,14-Triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on-hidroklorid

A) 1-(5,8,14-Triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),-3,5,7,9-tetraén-6-on-10-il)-2,2,2-trifluoetanon

536 mg (1,88 mmol) 1-(4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-10-il)-2,2,2-trifluoetanont 4 ml etanolban keverünk. Az elegyet 0,203 ml (2,07 mmol) metil-2-hidroxi-2-metoxi-acetáttal kezeljük, és 70 °C-on 2,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és koncentráljuk. Metanollal történő eldörzsölés és szűrés után 337 mg (55%) halványsárga, szilárd anyagot kapunk.

TLC (10% metanol/ CH_2Cl_2) $R_f = 0,57$.

B) 5,8,14-Triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on-hidroklorid

145 mg (0,45 mmol) 1-(5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-tetraén-6-on-10-il)-2,2,2-trifluoetanont a 7C példában leírtak szerint alakítunk át cím szerinti vegyületté. 26 mg (46%) barna, szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, D_2O) δ : 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,39 (széles s, 2H), 3,28 (széles d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,12 (széles d, $J=12,5$ Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (d, $J=12,0$ Hz, 1H);

APCI MS m/e: 228,2 [$(M+1)^+$];

Olvadáspont: 296 °C (sötétedik), 310 °C (bomlik);

TLC [10% CH_2Cl_2 /metanol (NH_3)] $R_f = 0,10$.

59. példa

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

A) 3-N-Benzil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-metano-1H-3-benzazepin

4,00 g (28,1 mmol, 1,0 ekvivalens) benzonorbornadién (1,4-dihidro-1,4-metano-naftalin) 80 ml metanollal készült oldatán -78 °C-on ózont buborékoltatunk át. Néhány perccel azután, hogy az oldat színe kékre

változott, az ózonbevezetést leállítjuk, majd 5 percen keresztül oxigént buborékoltatunk az oldaton keresztül, hogy a kék színt elűzzük. Ezután az oldatot 20-40 percen keresztül nitrogénbevezetéssel oxigénmentesítjük. A hideg oldathoz 0,199 g 5% Pt/C katalizátort (55% nedves súly, 0,0281 mmol, 0,001 ekvivalens) adunk. A rendszert hidrogénnel passziváljuk, $2,76 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomás alá helyezzük, és fokozatosan szobahőmérsékletre melegítjük. Az ozonid redukciójának befejeződése után (45-60 percen belül) további 0,798 g (0,112 mmol, 0,04 ekvivalens) 5% fémet tartalmazó szénhordozós platinakatalizátort adunk a reakcióelegyhez 0 °C-on, majd 3,07 ml (28,1 mmol, 1,0 ekvivalens) benzil-amint és 0,561 ml (14,0 mmol, 0,50 ekvivalens) 96%-os hangyasavat. A rendszert újra $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomás alá helyezzük, és szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 4 óra elteltével a reakcióelegyet eltávolítjuk a reaktorból, celitrétegen átszűrjük, és 20 ml metanollal mossuk. Ezt a reakcióelegyet alkalmazzuk a következő reakciólépésben (59B példa), de elvégezhetjük a köztitermék izolálását is az alábbiak szerint: a szűrletet vákuumban koncentrálnak, és 40 ml metilén-klorid és 30 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk, a vizes fázist további 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk; az egyesített, szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak; a maradékot 10 ml 9/1 arányú hexán/etil-acetát elegyben oldjuk, és szilikagélrétegen vezetjük át; ezután a szűrletet koncentrálnak, így 3,34 g (48%) cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,22-7,19 (m, 7H), 6,93 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,85 (d, J=9,5 Hz, 2H), 2,47 (d, J=9,5 Hz, 2H), 2,32-2,29 (m, 1H), 1,71 (d, J=10,0 Hz, 1H).

B) 2,3,4,5-Tetrahidro-1,5-metano-1H-3-benzazepin-tozilát

Nyomás alá helyezhető reaktorba betöljük a 59A példa szerint előállított, feldolgozás előtti nyers 3-N-benzil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-metano-1H-3-benzazepint 100 ml metanolban. A reakcióelegyhez 3,74 g (19,7 mmol, 0,7 ekvivalens) p-toluolszulfonsav-monohidrátot és 0,986 g (0,703 mmol, 0,025 ekvivalens) 20% fémet tartalmazó szénhordozós pal-

ládium-hidroxidot (50 tömeg% nedvességű) adunk. A reaktort $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomás alá helyezzük, és 40°C -ra melegítjük. Az elegyet 15 órán keresztül melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyet celiten átszűrjük, és metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban koncentráljuk, és 20 ml izopropanolból ledesztilláljuk. A maradékot 32 ml izopropanolban újra feloldjuk, és 70°C -ra melegítjük. A forró oldathoz 16 ml hexánt adunk, és a kapott oldatot lassan, keverés közben hagyjuk lehűlni. A kivált kristályokat szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük. A fehér kristályokat szűrjük, és szárítjuk. 2,65 g (28%) 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-metano-1H-3-benzazepin-tozilátot kapunk.

Olvadáspont: $207\text{--}208^\circ\text{C}$;

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,69 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,23 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,37 (d, $J=11,2$ Hz, 4H), 3,30 (széles s, 2H), 3,15 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,08 (d, $J=11,2$ Hz, 1H);

^{13}C -NMR-spektrum (100 MHz, CD_3OD) δ : 140,8, 140,5, 139,1, 127,2, 127,2, 124,3, 122,3, 45,1, 39,7, 37,3, 18,7;

IR (KBr, cm^{-1}): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492;

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ összegképlet alapján:

számított: C = 65,23%, H = 6,39%, N = 4,23%;

talált: C = 65,05%, H = 6,48%, N = 4,26%.

60. példa

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

A) 3-Oxo-indán-1-karbonsav-metil-észter

10,0 g (56,8 mmol, 1,0 ekvivalens) 3-oxo-indán-1-karbonsav és 0,25 ml tömény kénsav 20 ml metanollal alkotott oldatát visszafolyatós hűtő alatt 4 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 100 ml metil-(terc-butyl)-alkohollal hígítjuk. A szerves oldatot kétszer 60 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-

oldattal és egyszer 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentráljuk. A cím szerinti vegyületet koncentrálás után fehér, szilárd anyagként kristályosítjuk. 10,4 g (96%) terméket kapunk.

Olvadáspont: 46-47 °C;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=8,0, 3,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (dd, J=19,1, 3,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=19,1, 8,0 Hz, 1H);

¹³C-NMR-spektrum (100 MHz, CD₃OD) δ: 204,4, 172,5, 151,3, 136,5, 135,2, 129,1, 126,7, 124,1, 52,9, 43,8, 39,7;

IR (tisztá, cm⁻¹): 2954, 1710, 1602, 1462, 1435, 1403, 1319, 1241, 1206, 1168, 1092, 1044, 1014, 986, 881, 837, 760, 686, 580, 538.

B) 3-Ciano-3-trimetilszilanoloxi-indán-1-karbonsav-metil-észter

3,80 g (20,0 mmol, 1 ekvivalens) 3-oxo-indán-1-karbonsav-metil-észter 6 ml toluollal és 2 ml acetonitrillel készült oldatához 192 mg (0,600 mmol, 0,03 ekvivalens) cink-jodidot, majd 3,47 ml (26,0 mmol, 1,3 ekvivalens) trimetilszilil-cianidot adunk. A reakcióelegyet 50 °C-on 5 órán keresztül melegítjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 12 ml toluollal és 8 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük, majd a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist további 8 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 8 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban koncentráljuk. 5,61 g (97%) 3-ciano-3-trimetilszilanoloxi-indán-1-karbonsav-metil-észtert kapunk olaj formájában. A cím szerinti szililezett cianohidrin vegyületet két diasztereomer 2/1 arányú elegyeként kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) (fő izomer) δ: 7,54-7,50 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 4,14 (t, J=7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,01 (dd, J=13,3, 7,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=13,3, 7,5 Hz, 1H), 0,26 (s, 9H); (mellék izomer) δ: 7,59-7,55 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 4,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,03 (dd, J=13,7, 7,5 Hz, 1H), 2,70 (dd,

$J=13,7, 7,5$ Hz, 1H), 0,14 (s, 9H);

^{13}C -NMR-spektrum (100 MHz, CDCl_3) (kijelölés nélkül) δ : 172,3, 172,0, 142,3, 142,1, 140,1, 138,8, 130,8, 130,5, 129,1, 128,9, 125,8, 125,6, 124,7, 124,3, 120,8, 120,6, 75,4, 75,3, 52,7, 52,7, 47,4, 46,8, 45,6, 45,3, 1,4, 1,3;

IR (tisztá, cm^{-1}): 2956, 1739, 1477, 1436, 1253, 1197, 1169, 1135, 1092, 1033, 1011, 880, 843, 756, 623;

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Si}$ összegképlet alapján:

számított: C = 62,25%, H = 6,62%, N = 4,84%;

talált: C = 62,20%, H = 6,53%, N = 4,92%.

C) 3-Aminometil-indán-1-karbonsav-metil-észter

5,79 g (20,0 mmol, 1,0 ekvivalens) 3-ciano-3-trimetilszilaniloxi-indán-1-karbonsav-metil-észter 25 ml metanollal készült oldatához 5,71 g (30,0 mmol, 1,5 ekvivalens) p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk. Az oldatot 15 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 4,21 g (3,00 mmol, 0,15 ekvivalens) 20% palládium-hidroxid/szén katalizátort (50 tömeg% nedvesség). A reakcióelegyet $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomáson 24 órán keresztül hidrogenolizáljuk. Ekkor a reakcióelegyet celiten át-szűrjük, és rendszerint a szűrletet alkalmazzuk a következő lépésben (60D példa). A cím szerinti vegyület izolálását az alábbiak szerint végezzük: a szűrletet vákuumban koncentrálnak, a maradékot 30 ml metilén-klorid és 20 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk, a vizes fázist 15 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített, vizes fázisokat 40 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, a szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. 3,65 g (89%) cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában, amelyben a diasztereomerek aránya 10/1.

Fő diasztereomer ^1H -NMR-spektruma (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,43 (dd, $J=6,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 3H), 4,09 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,14 (dd, $J=12,8, 4,7$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J=12,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 1,3 (bs, 2H).

D) 9-Oxo-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién

20,0 mmol (1 ekvivalens) 3-aminometil-indán-1-karbonsav-metil-észter 50 ml metanollal készült oldatához (ez a 60C példa szerint előállított nyers reakcióelegy) 3,84 g (40,0 mmol, 2,0 ekvivalens) nátrium-terc-butoxidot adunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot 60 ml etil-acetát és 40 ml 5%-os, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes fázist kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A kapott szilárd maradékot 10 ml toluolból átkristályosítva 1,78 g (51%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 172-173 °C;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,68 (dd, J=11,2, 4,1 Hz, 1H), 3,55 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,18 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,32 (d, J=11,2 Hz, 1H);

¹³C-NMR-spektrum (100 MHz, CDCl₃) δ: 173,6, 144,7, 144,6, 128,0, 127,7, 123,2, 122,9, 49,3, 47,9, 39,1, 38,4;

IR (tisztá, cm⁻¹): 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613;

Elemanalízis eredmények a C₁₁H₁₂NO összegképlet alapján:

számított: C = 76,28%, H = 6,40%, N = 8,09%;

talált: C = 75,94%, H = 6,27%, N = 7,99%.

E) 10-Azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-tozilát

1,38 g (8,00 mmol, 1 ekvivalens) 9-oxo-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién 8 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 603 mg (16,0 mmol, 2,0 ekvivalens) nátrium-bórhidridet adunk, majd lassan beadagolunk 2,77 ml (21,6 mmol, 2,7 ekvivalens) bór-trifluorid-dietyl-éterátot. A gázfejlődés megszűnése után a reakcióelegyet 50 °C-on 5 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre

hűtjük, először cseppenként 10 ml metanolt, majd 0,125 ml tömény sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 12 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban koncentráljuk. A maradékot 20 ml 20%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd 30 ml metil-(terc-butil)-éterrel hígítjuk. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük, majd a vizes fázist újabb 30 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 40 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Vákuumban történő koncentrálás után 1,67 g (8,80 mmol, 1,1 ekvivalens) p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk hozzá 20 ml izopropanolban. Az oldatot addig melegítjük, amíg homogén oldatot kapunk, majd fokozatosan szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni keverés közben. A cím szerinti vegyület fehér kristályait szűréssel összegyűjtjük. 2,17 g (81%) terméket kapunk.

Olvadáspont: 207-208 °C;

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,69 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,37 (d, J=11,2 Hz, 4H), 3,30 (bs, 2H), 3,15 (d, J=12,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,08 (d, J=11,2 Hz, 1H);

¹³C-NMR-spektrum (100 MHz, CD₃OD) δ: 140,8, 140,5, 139,1, 127,2, 127,2, 124,3, 122,3, 45,1, 39,7, 37,3, 18,7;

IR (KBr, cm⁻¹): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492;

Elemanalízis eredmények a C₁₈H₂₁NO₃S összegképlet alapján:

számított: C = 65,23%, H = 6,39%, N = 4,23%;

talált: C = 65,05%, H = 6,48%, N = 4,26%.

Szabadalmi igénypontok

1. Vegyület az alábbi csoportból megválasztva:

- (+)-5,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trién-6-on;
- (+)-6-oxo-5-oxa-7,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;
- (+)-2-fluor-N-(4-hidroxi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-5-il)-benzamid;
- (+)-6-metil-5-oxo-6,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;
- (+)-5-oxo-6,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;
- (+)-6-metil-5-tia-5-dioxo-6,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;
- (+)-7-dimetilamino-5-tia-5-dioxo-6,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;
- (+)-5-oxa-7-metil-6-oxo-7,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trién;
- (+)-1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-1-etanon;
- (+)-6-metil-5-tia-7,13-diazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;
- (+)-6-metil-7-propil-5,7,13-triazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;
- (+)-7-metil-5,7,13-triazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;
- (+)-6,7-dimetil-5,7,13-triazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;
- (+)-7-propil-5,7,13-triazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;
- (+)-7-butil-5,7,13-triazetetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-deka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-6-metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén;

(+)-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén;

(+)-7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén;

(+)-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-tetraén-6-on;

és gyógyászati lag elfogadható sóik.

2. Vegyület az alábbi csoportból megválasztva:

(+)-4-metil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-N¹-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)acetamid;

(+)-4-klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-3-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol;

(+)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-ol;

(+)-N⁴,N⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonamid;

(+)-4-(1-pirrolidinilszulfonil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etinil-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-etinil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-5-klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etinil-5-klór-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-fluor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-klór-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-karbonitril;

(+)-4-etinil-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

3. Vegyület az alábbi csoportból megválasztva:

(+)-3-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-4-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

(+)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién-4-il-cianid;

(+)-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trién;

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

4. Vegyület az alábbi csoportból megválasztva:

(+)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-

2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-

2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-tetraén-6-on;

(+)-6-klór-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-metoxi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-klór-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

(+)-6-klór-3-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén;

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

5. Gyógyászati készítmény, amely az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza gyógyászatilag elfogadható hordozó mellett.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója gyógyszerként történő alkalmazásra.

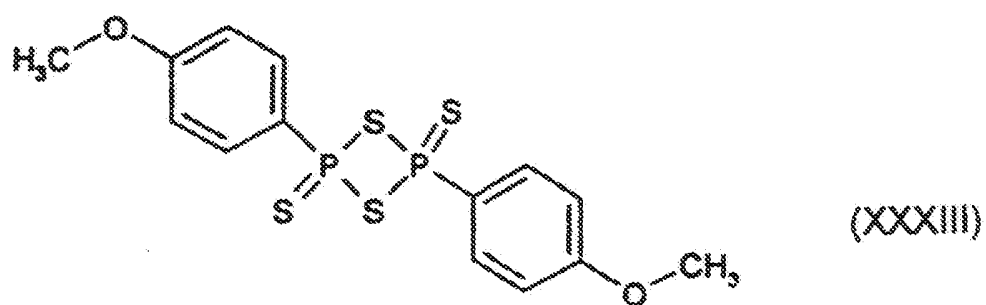
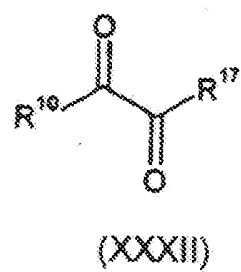
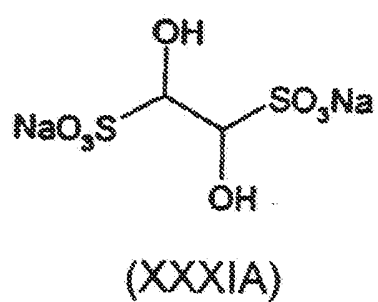
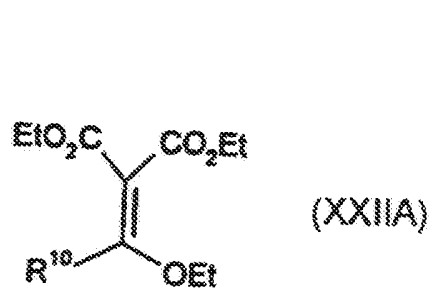
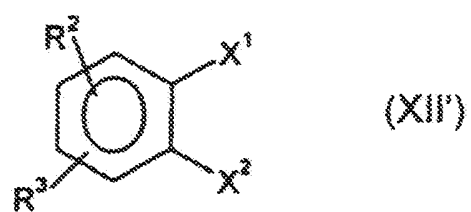
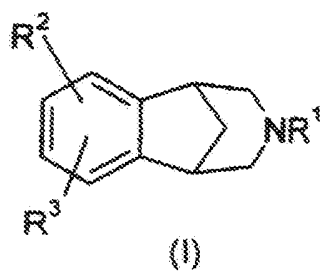
7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása nikotinrabság csökkentésére vagy a dohányzás beszüntetésének vagy csökkentésének elősegítésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása gyulladásos bélbetegség, a fekélyes colitis, pyoderma gangrenosum, Crohn-betegség, irritábilis bél szindróma, görcsös disztónia, krónikus fájdalom, akut fájdalom, hasi sprue, pouchitis, érszűkület, szorongás, pánikbetegség, depresszió, dipoláros rendellenesség, autizmus, alvási rendellenességek, jet lag, amiotrófiás laterális szklerózis (ALS), észlelőkéesség zavara, magasvérnyomás, bulimia, anorexia, elhízás, szív-arrithmiák, gyomorsav túltengés, fekélyek, phaeochromocytoma, progresszív szupranukleáris

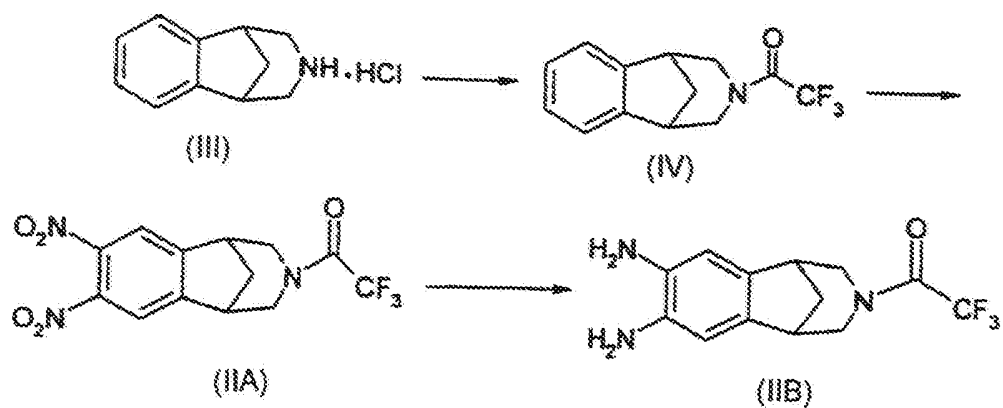
bénulás, kémiai függőségek és addikciók; nikotintól, dohánytermékektől, alkoholtól, benzodiazepinektől, barbiturátoktól, opioidoktól vagy kokaintól való függőség vagy addikció; fejfájás, migrén, gutaütés, traumás agysérülés, gyötrő-kényszeres rendellenesség, pszichózis, Huntington-chorea, retaldált mozgászavar, fokozott mozgékonyság, diszlexia, skizofrénia, multiinfarktusos elmebaj, az emlékezet öregedéssel kapcsolatos romlása, epilepszia, beleértve a petit mal-hiányos epilepsziát, Alzheimer típusú szenilis elmebaj, Parkinson-kór, figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség és Tourette-szindróma közül választott rendellenesség vagy betegség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyászati készítmény figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség kezelésére alkalmas.

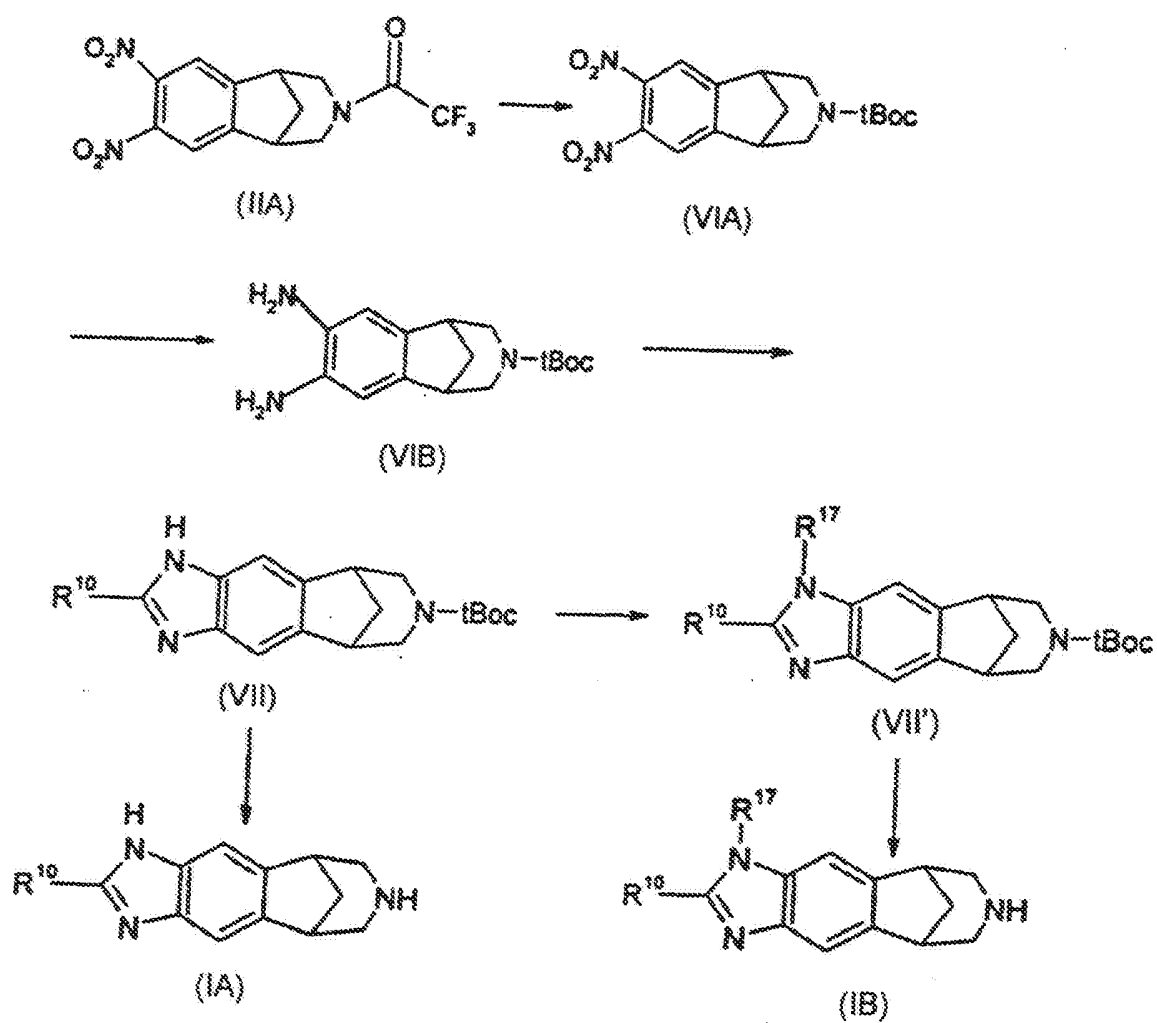
10. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyászati készítmény Tourette-s szindróma kezelésére alkalmas.



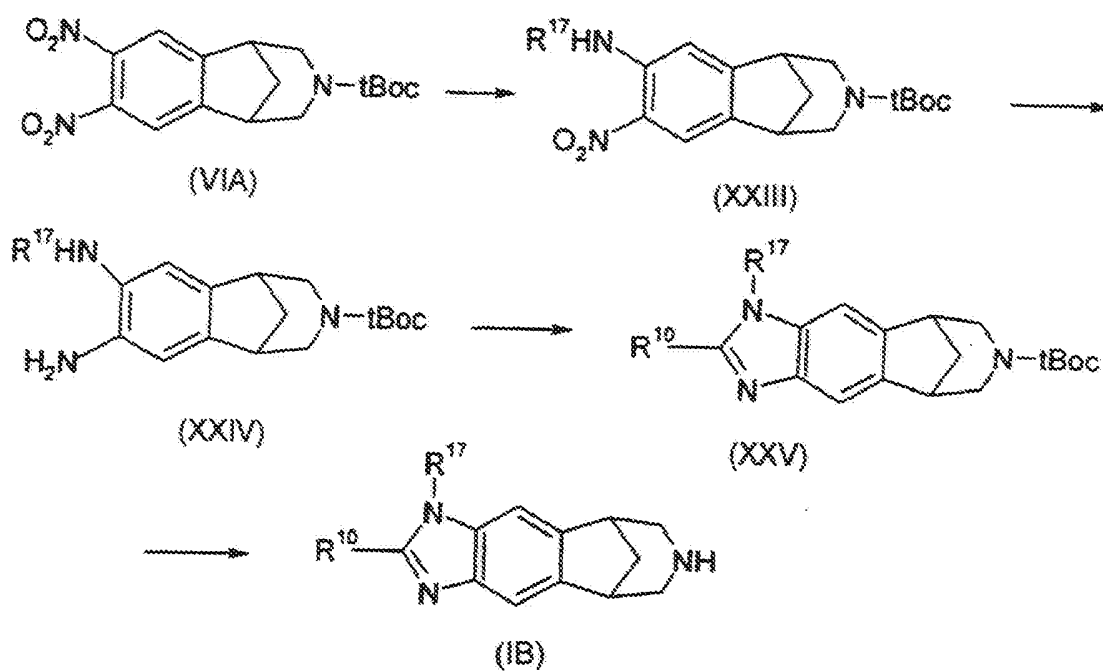
1. reakcióvázlat



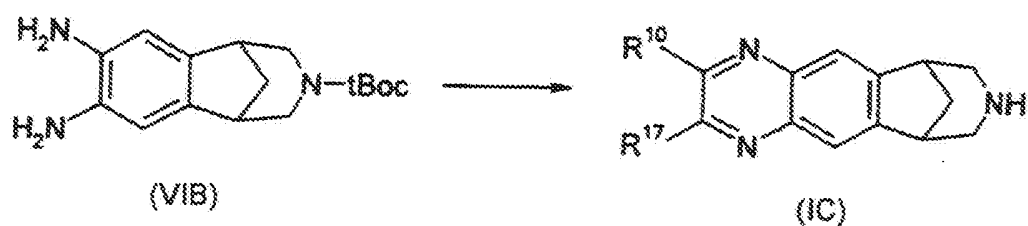
2. reakcióvázlat



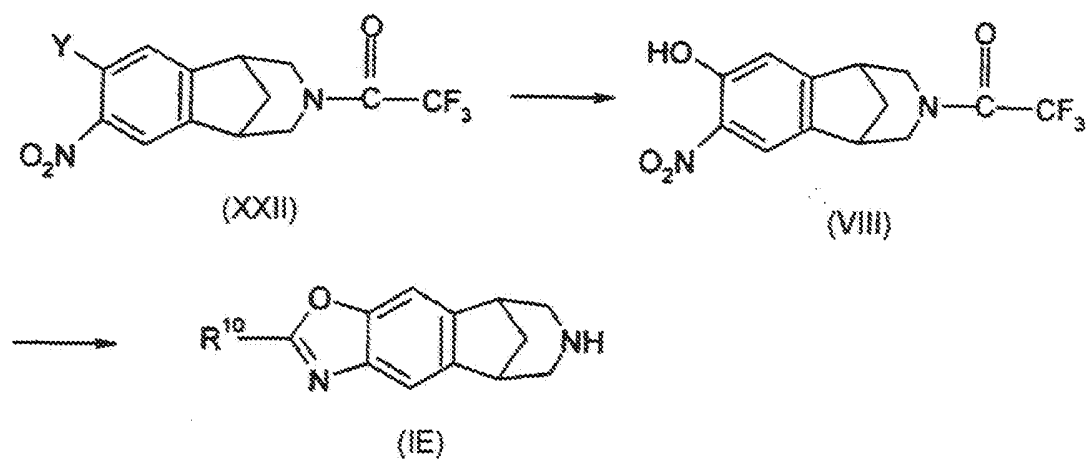
3. reakcióvázlat



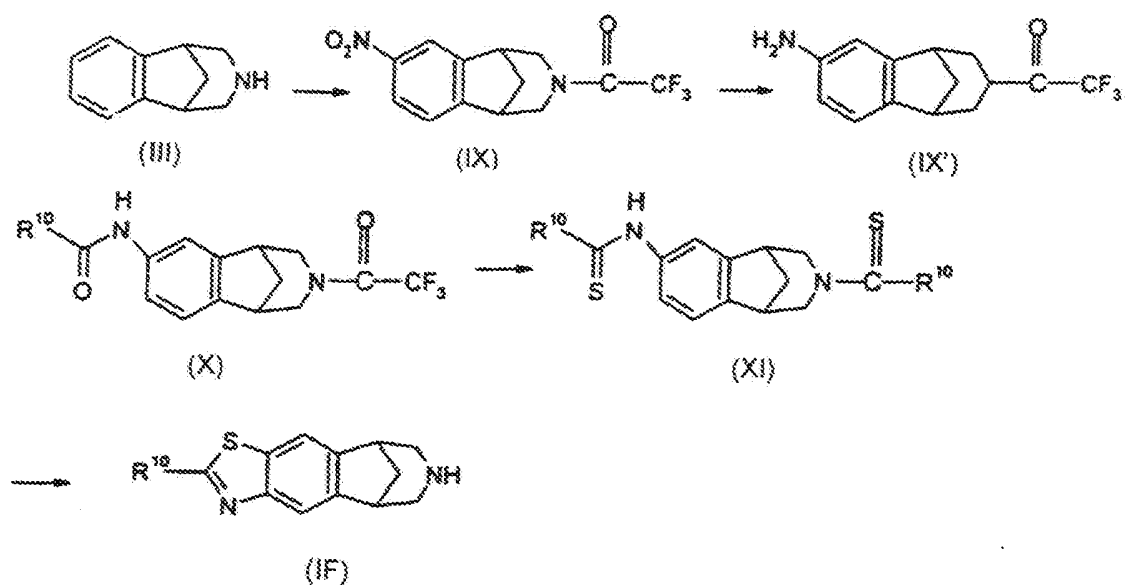
4. reakcióvázlat



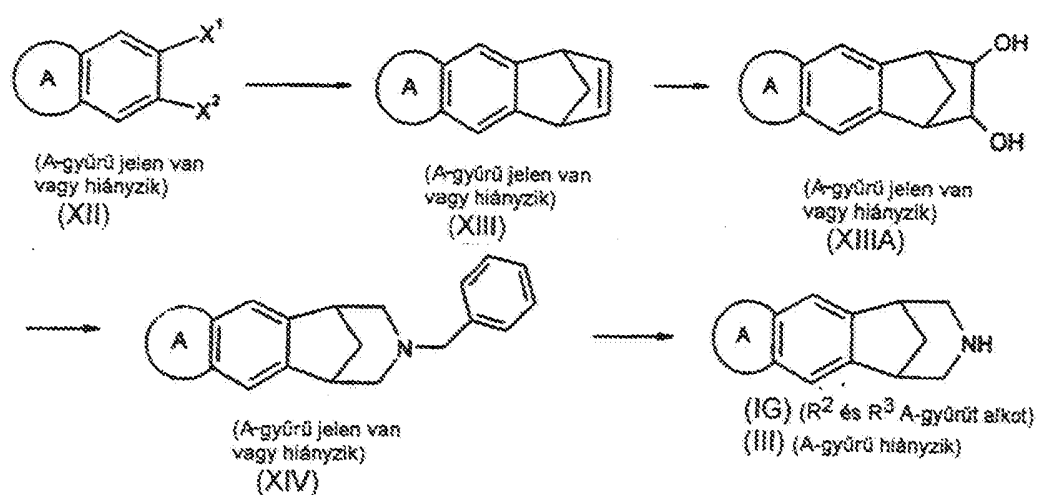
5. reakcióvázlat



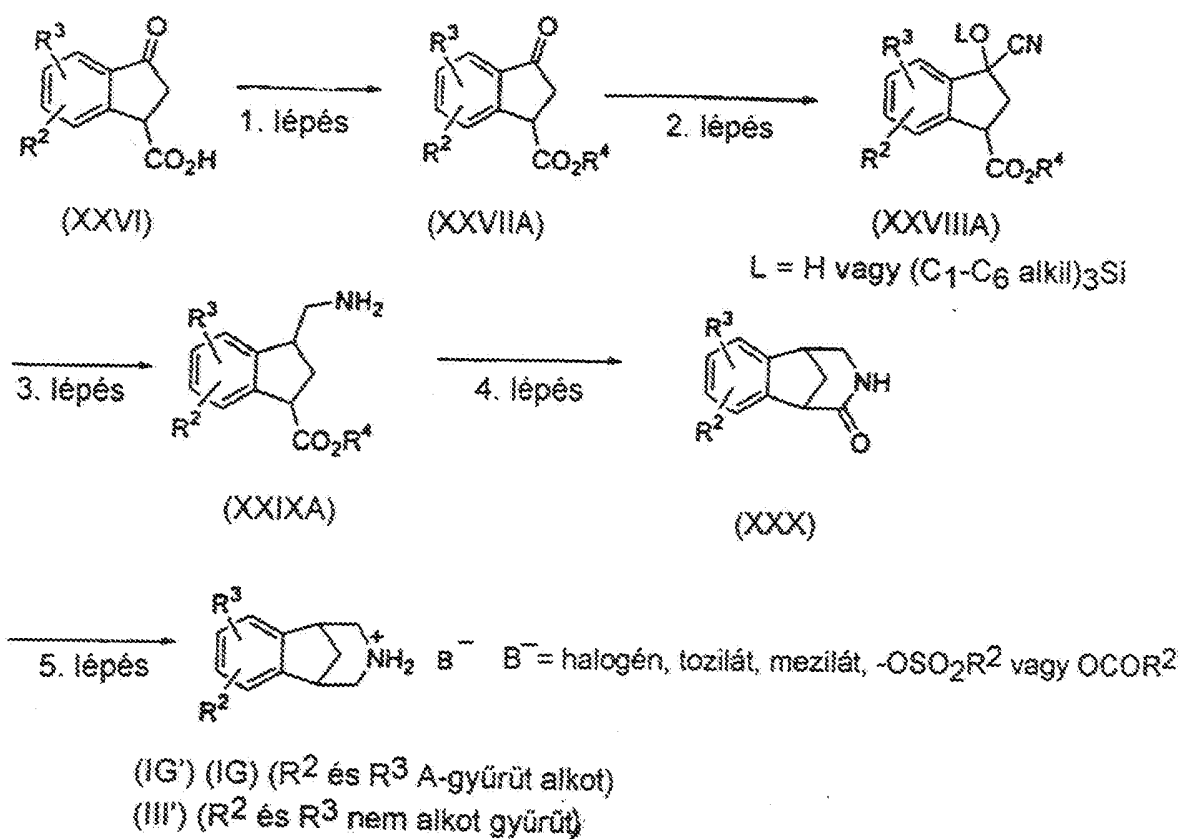
6. reakcióvázlat



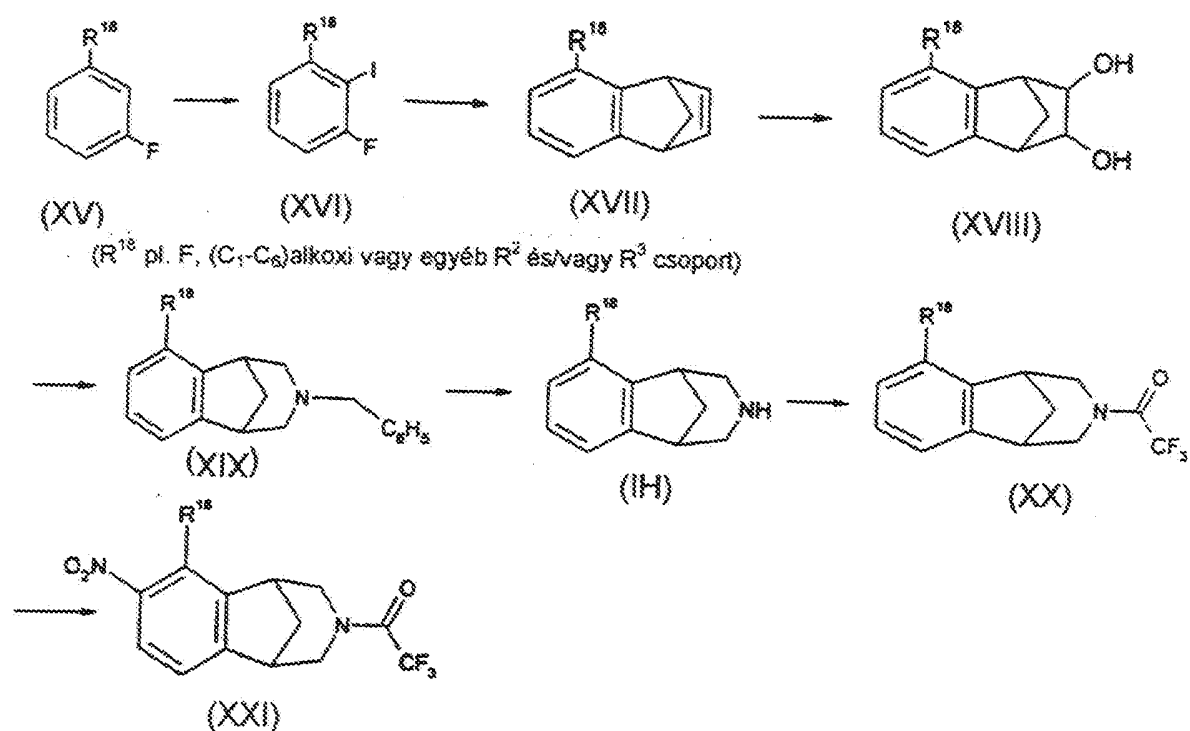
7. reakcióvázlat



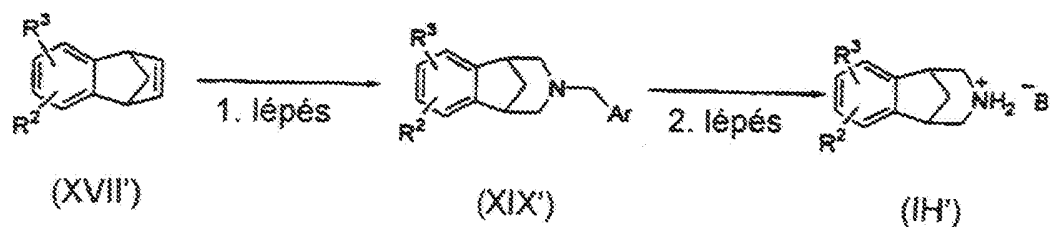
7A reakcióvázlat



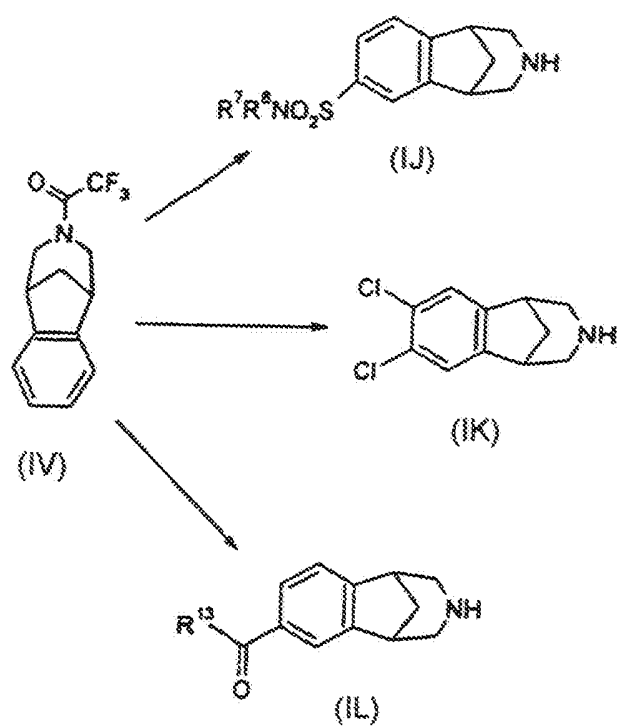
8. reakcióvázlat



8A reakcióvázlat



9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat

