



(19) **UA** (11) **61 991** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 221/22, A 61K 31/435**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000095418, 08.04.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2003

(30) Приоритет: 29.04.1998 US 60/083,556

(46) Дата публикации: 15.12.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/IB99/00617, 19990408

(72) Изобретатель:

Коу Джотем Ведсворт, US

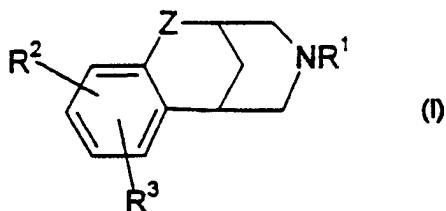
(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ С АРИЛОМ АЗАПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ (ВАРИАНТЫ), ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ СНИЖЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ПОМОЩИ В ПРЕКРАЩЕНИИ ИЛИ СНИЖЕНИИ УПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА МЛЕКОПИТАЮЩИМ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Предложены соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, в

которых R¹, R², R³ и Z определены в описании, интермедиаты для синтеза таких соединений, фармацевтические композиции, которые содержат такие соединения, и способы лечения неврологических и психологических расстройств.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **61 991** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 221/22, A 61K 31/435**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000095418, 08.04.1999

(24) Effective date for property rights: 15.12.2003

(30) Priority: 29.04.1998 US 60/083,556

(46) Publication date: 15.12.2003

(86) PCT application:
PCT/IB99/00617, 19990408

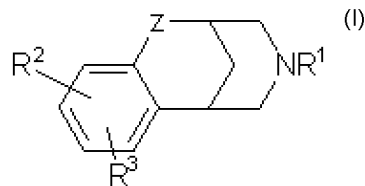
(72) Inventor:
Cow Geotem Vedswort, US

(73) Proprietor:
PFIZER PRODUCTS INC., US

(54) **AZAPOLYCYCLIC COMPOUNDS CONDENSED WITH ARYL, INTERMEDIATE COMPOUNDS (VARIANTS), PHARMACEUTICAL COMPOSITION (VARIANTS), A METHOD FOR LOWERING THE NICOTINE DEPENDENCE AND HELP TO STOP OR LOWER THE TOBACCO USE BY A MAMMAL, AND A METHOD FOR TREATMENT**

(57) Abstract:

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, wherein R¹, R², R³ and Z are defined as in the specification, intermediates in the synthesis of such compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and methods of using such compounds in the treatment of neurological and psychological disorders are claimed.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 12, 15.12.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **61 991** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 221/22, A 61K 31/435**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000095418, 08.04.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 29.04.1998 US 60/083,556

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.12.2003

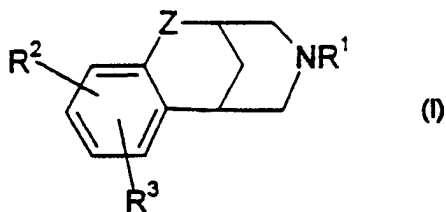
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/IB99/00617, 19990408

(72) Винахідник(и):
Коу Джотем Ведсворт , US

(73) Власник(и):
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(54) КОНДЕНСОВАНІ З АРИЛОМ АЗАПОЛІЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЗНИЖЕННЯ НІКОТИНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ І ДОПОМОГИ У ПРИПИНЕННІ АБО ЗНИЖЕННІ ВЖИВАННЯ ТЮТЮНУ ССАВЦЕМ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:
Запропоновано сполуки формули (I)



і їх фармацевтично прийнятні солі, у яких R¹, R², R³ і Z визначені у описі, інтермедіати для синтезу таких сполук, фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, і способи лікування неврологічних і психологічних розладів.

Опис винаходу

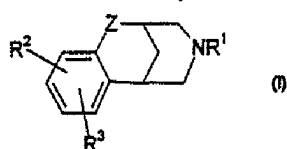
Винахід стосується конденсованих з арилом азаполіциклічних сполук, визначених формулою I далі.

Сполуки формули I приєднуються до специфічних сайтів нейронного нікотинного рецептора ацетилхоліну і можуть бути використані для модуляції холінергічної функції. Такі сполуки можна використати для лікування запальних захворювань кишечника (включаючи (але не тільки) виразковий коліт, *pioderma gangrenosus* і хворобу Крона), синдром кишечника подразнення, спастичну дистонію, хронічний біль, гострий біль, черевне спру, утворення порожнин, вазоконстрикцію, тривогу, панічний розлад, депресію, біполярний розлад, аутизм, порушення сна, наслідки зміни часового поясу, бічний аміотрофічний склероз (БАС), когнітивні порушення, гіпертензію, булімію, анорексію, тучність, серцеві аритмії, гіперсекрецію шлункової кислоти, виразки, феохромоцитому, супрам'язовий парез, хімічні залежності і звикання (наприклад, залежності від нікотину і інших продуктів тютюну, алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну або звикання до них), головний біль, інсульт, травматичні пошкодження мозку (ТПМ), нав'язливо-компульсивні стани, психози, хорею Хантингтона, повільну дискінезію, гіперкінезію, дислексію, шизофренію, поліінфарктну деменцію, старече зниження когнітивної функції, епілепсію, включаючи малу епілепсію, старечу деменцію альцгеймерового типу (АД), хворобу Паркінсона (ХП), гіперактивність з супроводжуваним дефіцитом уваги (ГСДУ) і синдром Туретта.

Сполуки винаходу можуть бути використані у комбінації з антидепресантами, наприклад, трициклічним антидепресантом або антидепресантом-інгібітором повторного поглинання серетоніну (ІППС), для лікування як послаблення пізнання, так і депресії, пов'язаної з АД, ХП, інсультом, хореєю Хантингтона або ТПМ; у комбінації з мускариновими агоністами для стимулювання центральних і нікотинних рецепторів при лікуванні, наприклад, БАС, когнітивних порушень, старечого зниження когнітивної функції, АД, ХП, інсульту, хореї Хантингтона і ТПМ; у комбінації з такими нейротрофічними факторами, як NGF, для максимізації холінергічного Хантингтона і ТПМ; у комбінації з такими нейротрофічними факторами, як NGF, для максимізації холінергічного підсилення при лікуванні, наприклад, БАС, когнітивного розладу, старечого зниження когнітивної функції, АД, ХП, інсульту, хореї Хантингтона і ТПМ; або у комбінації з агентами, що уповільнюють або припиняють АД, наприклад, поліпшувачами пізнання, інгібіторами амілоїдної агрегації, інгібіторами секретаз, інгібіторами тау-кінази, нейропротизапальними агентами і у естрогенній терапії.

Інші сполуки, що зв'язують сайти нікотинних нейрорецепторів, описано у заявці 08/963 852 від 4/11/1997 і попередній заявці 60/070 245 від 31/12/1997 на патент США, включених сюди посиланням. Деякі інші конденсовані з арилом азаполіциклічні сполуки, включаючи бензасоцини, структурно споріднені з сполуками винаходу, були описані у літературі 60-х і 70-х років. Робота Chang et al., J. Med. Chem., 14:1011-1013 (1971) стосується досліджень сполук 1,5-метан-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагідро-3-бензацину як можливих анагетиків, оскільки вони виявили відповідні властивості. Kometani et al., Chem. Pharm. Bull., 24:541-544 (1976) доповів про виготовлення бензасоцинових сполук як співпродуктів синтезу метанбензасоцинових сполук. Kitahonoki et al., Tetrahedron Letters, 13:1651-1655 (1968) і 25:335-353 (1969) описав способи приготування азиридинових сполук, які дають бензасоцини як незначний співпродукт. Інші 1,5-метан-3-бензасоцинові сполуки, заміщені 6,6-диметилом, були описані у Japanese Kokai №74-14473 та 74-24968.

Винахід стосується конденсованих з арилом азаполіциклічних сполук формули



Z - CH₂, C(=O) або CF₂;

R¹ - гідроген, (C₁-C₆)алкіл, неспряжений (C₃-C₆)алкеніл, бензил, XC(=O)R¹³ або -CH₂CH₂-O-(C₁-C₄)алкіл;

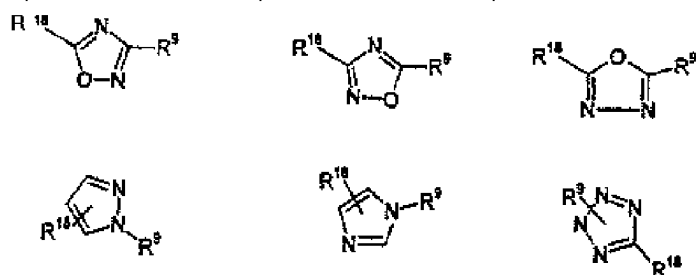
R² і R³ незалежно обрані з сукупності, яку утворюють гідроген, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкіл, гідроксилна, нітро-, зміно-, галогено- і ціаногрупи, -SO_q(C₁-C₆)алкіл, де q - 0,1 або 2, (C₁-C₆)алкіламіногрупа, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупа, CO₂R⁴, CO₂NR⁵R⁶, SO₂NR⁷R⁸, C(=O)R¹³, XC(=O)R¹³, арил-(C₀-C₃)алкіл або арил-(C₀-C₃)алкіл-О- (де арил є фенілом або нафтилом), гетероарил-(C₀-C₃)алкіл або гетероарил-(C₀-C₃)алкіл-О-, де гетероарил обрано з 5-7-членних ароматичних кілець з 1-4 гетероатомами, обраними з оксигену, нітрогену і сульфуру, і X²(C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкілу, де X² відсутня, або X² - (C₁-C₆)алкіламіногрупа або [(C₁-C₆)алкіл]₂-аміногрупа, і де залишок (C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкіл зазначеного X²(C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкілу містить щонайменше один атом карбону, і де 1-3 атоми карбону зазначеного залишку (C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкіл можуть бути, як варіант, заміщені атомами оксигену, нітрогену або сульфуру за умови, що будь-які два такі гетероатоми мають бути розділені щонайменше двома атомами карбону, і де будь-який з алкільних залишків зазначеного (C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкілу може бути, як варіант, заміщений 2-7 атомами фтору, і де один з атомів кожного з алкільних залишків зазначених арил-(C₀-C₃)алкілу і гетероарил-(C₀-C₃)алкілу може, як варіант, бути заміщений атомом оксигену, нітрогену або сульфуру, і де кожна з згаданих арильних і гетероарильних груп може бути, як варіант, заміщена одним або кількома замісниками, бажано 0-2 замісниками, незалежно обраними з (C₁-C₆)алкілу, як варіант, заміщеного 1-7 атомами фтору, (C₁-C₆)алкоксилу, як варіант, заміщеного 1-7 атомами фтору, галогену (наприклад, хлору, фтору, броду або йоду), гідроксильної, нітро-, ціано-, аміногруп, (C₁-C₆)алкіламіногрупи і [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупи;

або R^2 і R^3 разом з карбонами, до яких вони приєднані, утворюють (4-7)-членне моноциклічне або (10-14)-членне біциклічне, карбоциклічне кільце, яке може бути насиченим або ненасиченим, у якому 1-3 незлтих атомів карбону зазначених моноциклічних кілець і 1-5 атомів карбону зазначених біциклічних кілець, що не є частиною бензокільця формули I, можуть бути, як варіант, заміщені нітрогеном, киснем або сульфуром, і де зазначені моноциклічні і біциклічні кільця можуть бути, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, бажано 0-2 замісниками для моноциклічних кілець і 0-3 замісниками для біциклічних кілець, які незалежно обрані з (C_0-C_6) алкокси- (C_0-C_6) алкіл-, де повна кількість атомів карбону не перевищує 6 і де будь-який з алкільних залишків може бути, як варіант, заміщений 1-7 атомами фтору; нітро-, оксо-, ціано-, гідрокси-, аміногруп, (C_1-C_6) алкіламіногрупи, $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміногрупи, фенілу і моноциклічного гетероарилу, у якому гетероарил визначено, як для R^2 і R^3 ;

кожна з R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і R^{13} незалежно є гідрогеном або (C_1-C_6) алкілом, або R^5 і R^6 або R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють піролідин, піперидин, морфолін, азетидин, піперазин, -N- (C_1-C_6) алкілпіперазин або тіоморфолінове кільце, або тіоморфолінове кільце, у якому сульфур кільця заміщений сульфоксидом або сульфеном; і кожна X є, незалежно, (C_1-C_6) алкіленом за умови, що:

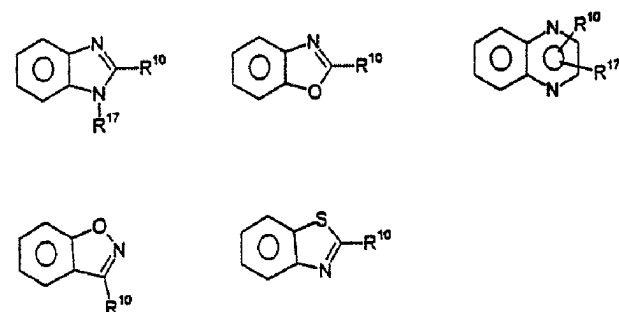
(а) щонайменше одна з R^1 , R^2 і R^3 має не бути гідрогеном, (б) коли R^2 і R^3 - гідроген, R^1 не може бути метилом або гідрогеном, і (в) атом фтору у будь-якому заміщеному фтором алкільному або алкоксильному залишку R^2 і R^3 не може бути приєднаний до карбону, з'єднаного з гетероатомом; а також фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Прикладами гетероарильних груп, якими можуть бути R^2 і R^3 , є тієніл, оксазоїл, ізоксазоїл, піридил, піримідил, тіазоліл, тетразоліл, ізотіазоліл, тріазоліл, імідазоліл, піроїл і групи:



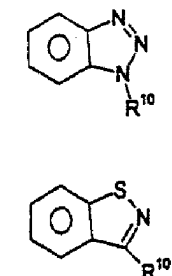
у яких одна з R^9 і R^{10} є гідрогеном або (C_1-C_6) алкілом, а друга є зв'язком з бензокільцем формули I.

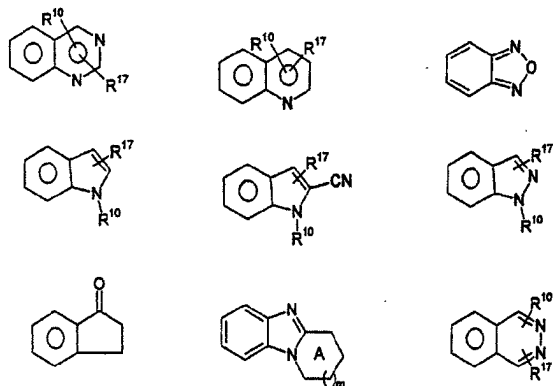
Прикладами сполук винаходу є сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі, у яких R^2 і R^3 разом з бензокільцем формули I утворюють систему біциклічних кілець, обрану з такої сукупності:



де R^{10} і R^{17} незалежно обрані з (C_0-C_6) алкокси- (C_0-C_6) алкілу, у якому загальна кількість атомів карбону не перевищує 6, а будь-який з алкільних залишків, як варіант, може бути заміщений 1-7 атомами фтору, (C_1-C_6) алкоксилу, як варіант, заміщеної 1-7 атомами фтору, нітро-, ціано-, галогено-, аміногрупою, (C_1-C_6) алкіламіногрупою, $[(C_1-C_6)алкіл]_2$ аміногрупою, фенілом і моноциклічним гетероарилом, у якому гетероарил визначено, як для R^2 і R^3 .

Інші втілення винаходу стосуються сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей, у яких R^2 і R^3 разом з бензокільцем формули I утворюють систему біциклічних або трициклічних кілець, обрану з сукупності:





де R^{10} і R^{17} визначені вище, m дорівнює 0,1 або 2, а один з атомів карбону кільця А може бути, як варіант, заміщений оксигеном або $-N(C_1-C_6)$ алкілом.

Інші втілення винаходу стосуються сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей, у яких ні R^2 , ні R^3 не приєднана до бензокільця формули I через атом оксигену.

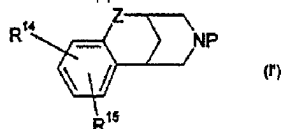
Інші втілення винаходу стосуються сполук формули I, у яких R^1 не є метилом.

Прикладами сполук формули I є:

- 11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-карбонітрил,
- 11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-4-карбонітрил,
- 1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іл]-1-етанон,
- 1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іл]-1-пропанон
- 4-фтор-11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-карбонітрил
- 5-фтор-11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-4-карбонітрил,
- 1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-4-іл]-1-етанон,
- 1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-4-іл]-1-пропанон,
- 6-метил-7-тіа-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 6,7-диметил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 5,7,14-тріазатетрацикло [10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 7-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 5,11,18-тріазапентацикло[14.3.1.0^{2.14.0^{4.12.0^{6.11}}}]ікоса-2(14),3,5,12-тетраєн,
- 7-етил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 6-метил-7-пропіл-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн
- 7-етил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 7-бутил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 7-ізобутил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 7-бутил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 7-ізобутил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 5,11,18-тріазапентацикло[14.3.1.0^{2.14.0^{4.12.0^{5.10}}}]ікоса-2(14),3,5,12-тетраєн,
- 5,6-диметил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 5-етил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 5-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 5-етил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 6-метил-5-пропіл-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 5-ізобутил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 5-пропіл-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 5-ізобутил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 6-трифторметил-7-тіа-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,
- 5,8,15-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2.11.0^{4.9}}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,
- 7-метил-5,8,15-тріазатетрацикло[11.3.1.0^{2.11.0^{4.9}}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,
- 6-метил-5,8,15-тріазатетрацикло[11.3.1.0^{2.11.0^{4.9}}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,
- 6,7-диметил-5,8,15-тріазатетрацикло[11.3.1.0^{2.11.0^{4.9}}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,
- 7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 6-метил-7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 6-етил-7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 6-пропіл-7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,
- 5-метил-7-окса-6,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10.0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

5-окса-7,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
6-метил-5-окса-7,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
6-етил-5-окса-7,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
6-пропіл-5-окса-6,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
7-метил-5-окса-6,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
4,5-дифтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн-4-хлор-5-фтор-11-азатрицикло [7.3.1.0^{2.7}]
тридека-2(7),3,5-трієн,
5-хлор-4-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн,
4-(1-етиніл)-5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн,
5-(1-етиніл)-4-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-трієн і 4,5-дихлор-11-азатрицикло [7.3.1.0^{2.7}]
тридека-2(7),3,5-трієн.

Винахід включає також сполуки формули



де

Z-CH₂, C(=O) або CF₂; P - гідроген, метил, COOR¹⁶, де R¹⁶ - аліл, 2,2,2-трихлоретил або (C₁-C₆)алкіл;
-C(=O)NR⁵R⁶, де R⁵, R⁶ ідентичні визначеним для формули I; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)алкіл, у якому алкільний
залишок може бути, як варіант, заміщений 1-3 атомами галогену, бажано, 1-3 атомами фтору або хлору; бензил
або t-бутоксикарбоніл (t-БОК); а R¹⁴, R¹⁵ незалежно обрані з гідрогену, гідроксилу, нітрогрупи, аміногрупи,
-C(C₁-C₆)алкілу або галогену за умови, що R¹⁴, R¹⁵ не можуть бути обидві гідрогеном або метилом. Такі сполуки
можуть бути інтермедіатами при синтезі сполук формули 1.

Якщо не зумовлено інше, термін "галоген" включає фтор, хлор, бром і іод.

Якщо не зумовлено інше, "алкіл" може бути лінійним, розгалуженим або циклічним і може включати прямі і
циклічні алкільні угруповання, а також розгалужені і циклічні угруповання.

Термін "алкоксил" означає "алкіл-О", де алкіл визначено вище.

Термін "алкілен" означає алкільний радикал, який має у наявності два місця зв'язку (тобто -алкіл-).

Якщо не зумовлено інше, термін "один або більше замісників" означає від одного до максимально можливої
кількості замісників, визначеної кількістю наявних місць з'єднання.

Термін "лікування" означає обертання, послаблення, придушення розвитку або профілактику розладу або
стану, якого стосується цей термін, або одного або кількох симптомів такого розладу або стану.

Сполуки формули I можуть мати оптичні форми і, отже, існувати у різних енантіомernih конфігураціях.
Винахід включає всі енантіомери, діастереомери і інші стереоізомери сполук формули I, а такої їх рацемічні і
інші суміші.

Винахід включає також усі радіомічені форми сполук формули I. Бажаними радіоміченими сполуками
формули I можуть бути ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I і ¹²⁵I. Такі радіомічені сполуки можна використовувати як
інструменти аналізу і діагностики у дослідженнях фармакінетики метаболізму і зв'язувань у тваринах і людині.

Винахід, крім того, включає фармацевтичні композиції, призначені для зниження нікотинової залежності і
для допомоги у припиненні або зниженні вживання тютюну ссавцем, включаючи людину, які включають таку
кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятних солей, яка ефективно знижує нікотинову
залежність або допомагає припинити або знизити вживання тютюну, а також містять фармацевтично прийнятний
носії.

Винахід стосується також способу зниження нікотинової залежності і допомоги у припиненні або зниженні
вживання тютюну ссавцем, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості
сполуки формули I або її фармацевтично прийнятних солей, яка ефективно знижує нікотинову залежність або
допомагає припинити або знизити вживання тютюну.

Крім того, винахід включає спосіб лікування розладу або стану, обраного з групи яку утворюють запальні
захворювання кишечника (включаючи (але не тільки) виразковий коліт, pioderma gangrenosus і хворобу Крона),
синдром кишечного подразнення, спастична дистонія, хронічний біль, гострий біль, черевне спру, утворення
порожнин, вазоконстрикція, тривога, панічний розлад, депресія, біполярний розлад, аутизм, порушення сну,
наслідки зміни часового поясу, бічний аміотрофічний склероз (БАС), когнітивні порушення, гіпертензія,
булімія, анорексія, тучність, серцева аритмія, гіперсекреція шлункової кислоти, виразки, феохромоцитом,а,
супрам'язовий парез, хімічні залежності і звикання (наприклад, залежності від нікотину і інших продуктів
тютюну, алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну або звикання до них), головний біль,
інсульт, травматичні пошкодження мозку (ТПМ), нав'язливо-компульсивні стани, психози, хорея Хантингтона,
повільна дискінезія, гіперкінезія, дислексія, шизофренія, поліінфарктна деменція, старече зниження
когнітивної функції, епілепсія, включаючи малу епілепсію, стареча деменція альцгеймерового типу (АД), хвороба
Паркінсона (ХП), гіперактивність з супроводжуваним дефіцитом уваги (ГСДУ) і синдром Туретта у ссавців, що
включає введення ссавцю, який потребує такого лікування, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної
солі у кількості, необхідній для ефективного лікування такого розладу або стану.

Винахід також включає фармацевтичну композицію для лікування розладу або стану, обраного з групи яку
утворюють запальні захворювання кишечника (включаючи (але не тільки) виразковий коліт, pioderma

gangrenosus і хворобу Крона), синдром кишечного подразнення, спастична дистонія, хронічний біль, гострий біль, черевне спру, утворення порожнин, вазоконстрикція, тривога, панічний розлад, депресія, біполярний розлад, аутизм, порушення сну, наслідки зміни часового поясу, бічний аміотрофічний склероз (БАС), когнітивні порушення, гіпертензія, булімія, анорексія, тучність, серцева аритмія, гіперсекреція шлункової кислоти, виразки, феохромоцитома, супрам'язовий парез, хімічні залежності і звикання (наприклад, залежності від нікотину і інших продуктів тютюну, алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну або звикання до них), головний біль, інсульт, травматичні пошкодження мозку (ТПМ), нав'язливо-компульсивні стани, психози, хорея Хантингтона, повільна дискінезія, гіперкінезія, дислексія, шизофренія, поліінфарктна деменція, старече зниження когнітивної функції, епілепсія, включаючи малу епілепсію, стареча деменція альцгеймерового типу (АД), хвороба Паркінсона (ХП), гіперактивність з супроводжуючим дефіцитом уваги (ГСДУ) і синдром Туретта у ссавців, і включає належну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного носія.

Крім того, винахід включає фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот сполуки I. Прикладами таких солей є солі гідрохлоридної, р-толуолсульфонової, фумарової, лимонної, янтарної, саліцилової, оксалілової, гідробромідної, фосфорної, метансульфонової, винної, ди-р-толуоїлвинної, мальвової кислот і малат.

Якщо не зумовлено інше, у наведених далі реакційних схемах R¹ - R¹⁸, m і P, і структурна формула I відповідають визначенням вище. Схема 1

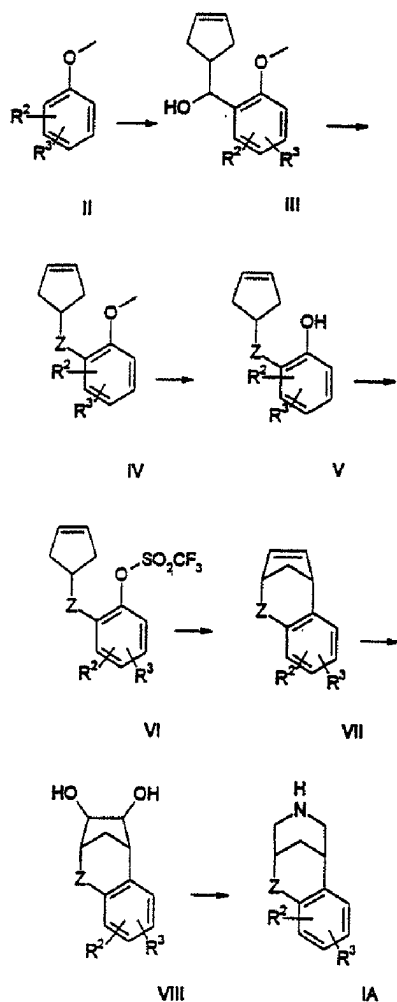


Схема 2

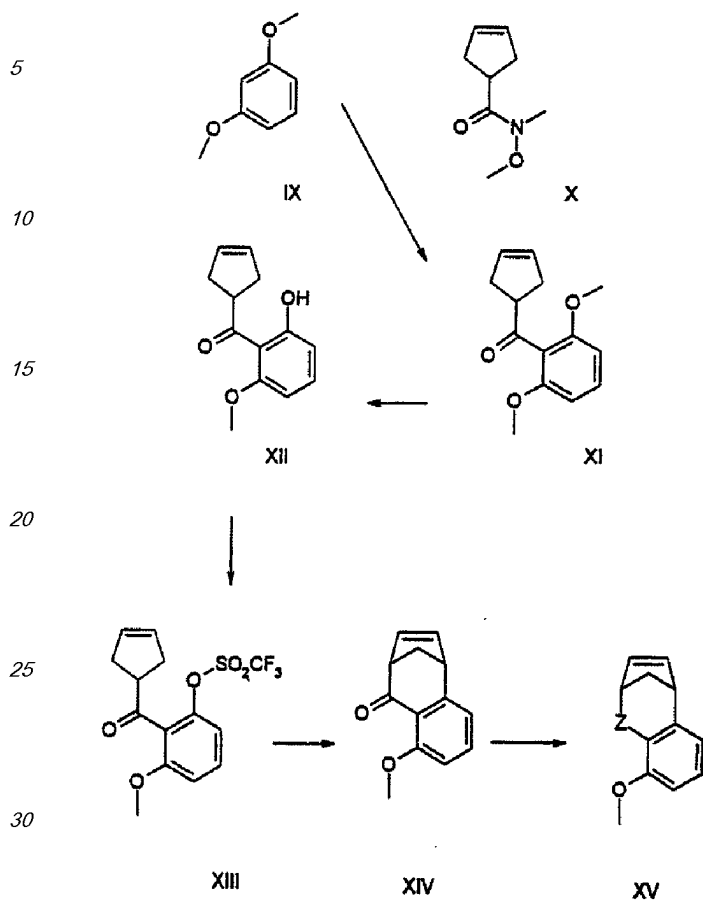


Схема 2 (продовження)

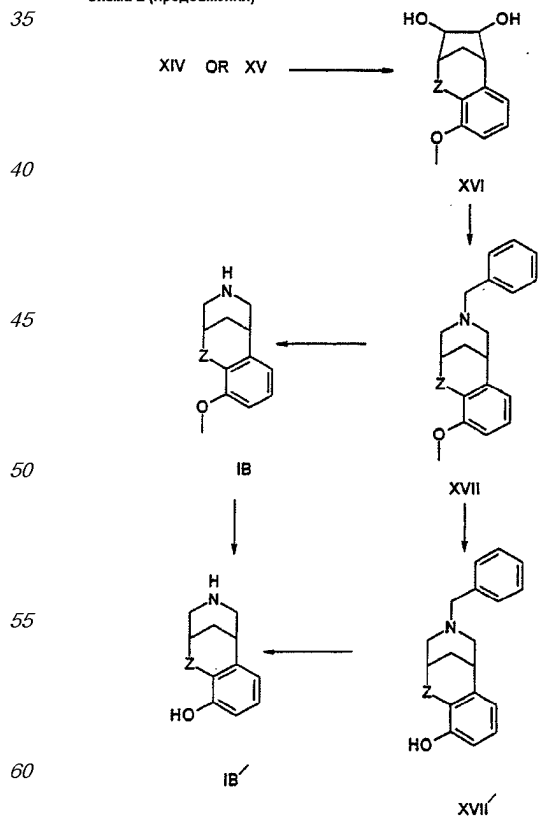


Схема 3

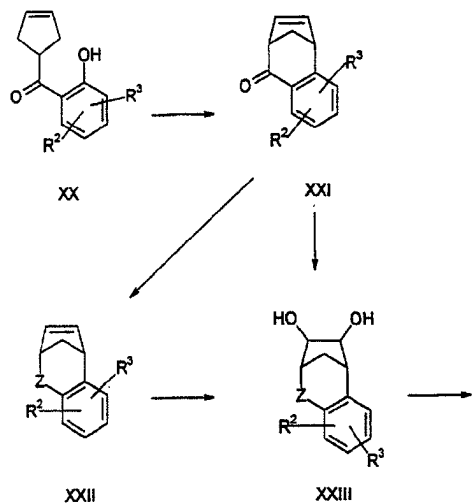
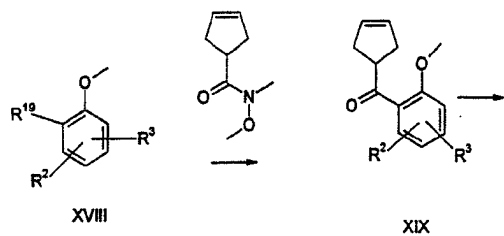


Схема 3 (продовження)

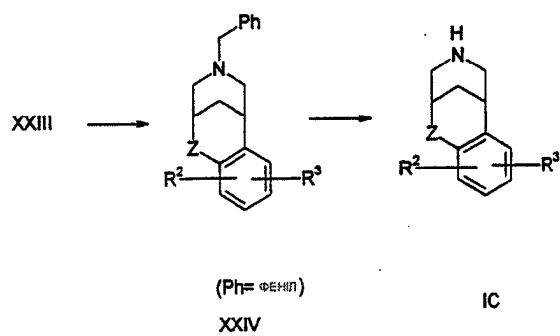


Схема 4

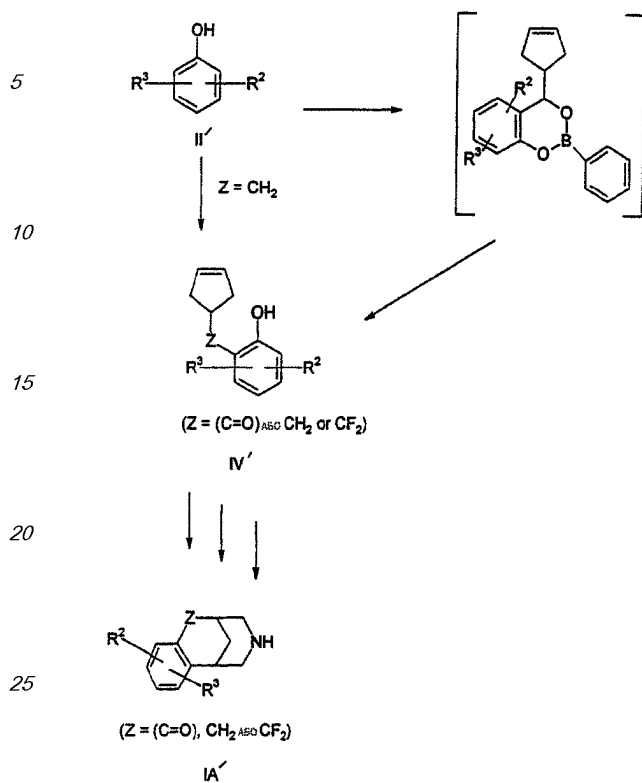
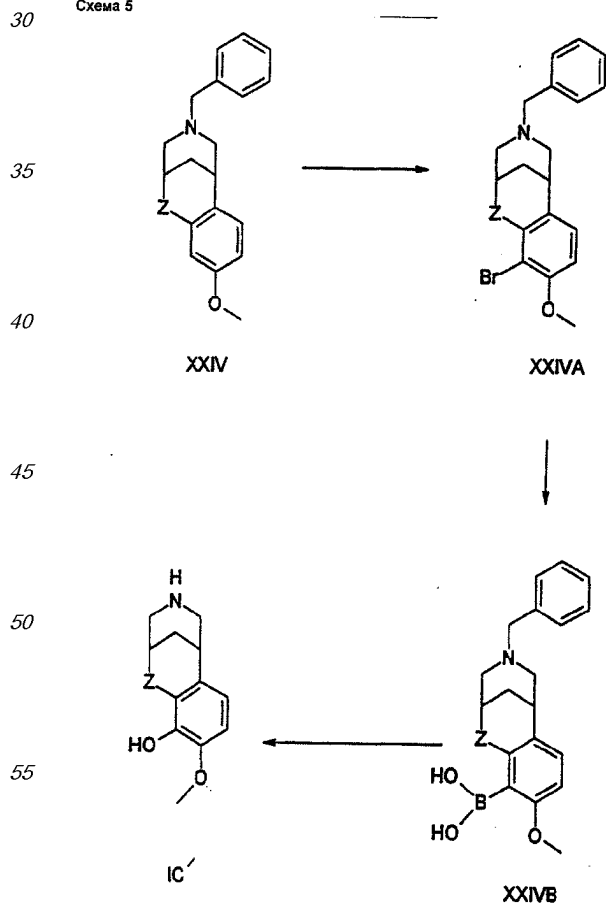


Схема 5



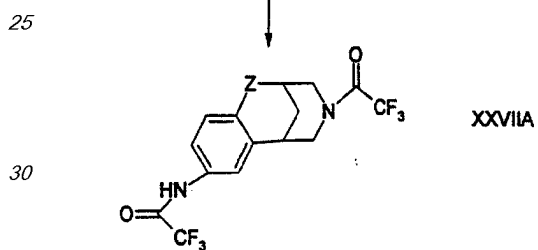
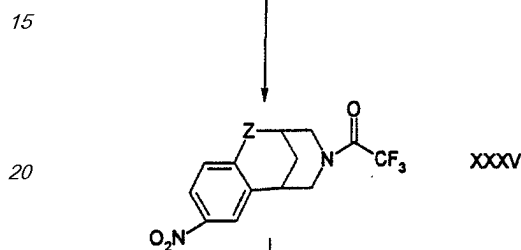
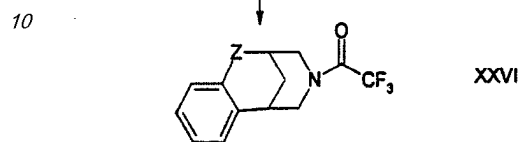
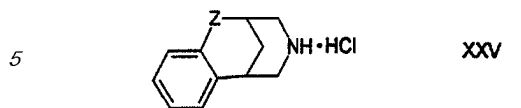
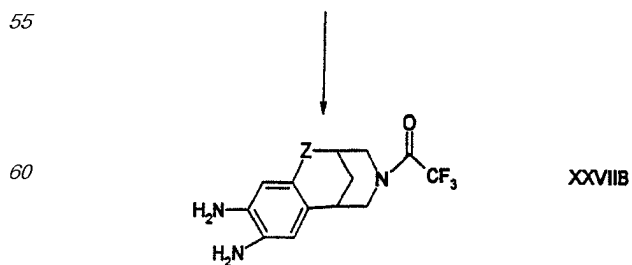
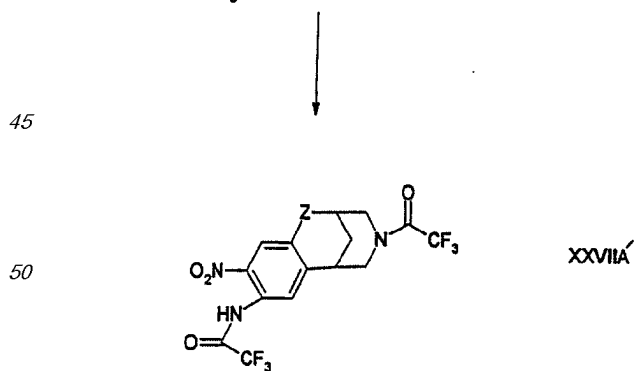
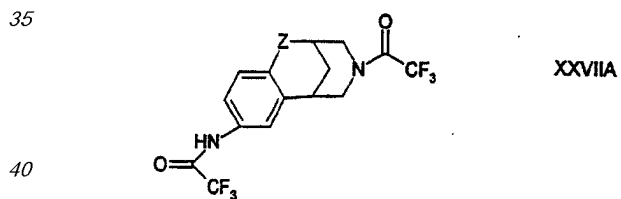


Схема 6 (продовження)



65

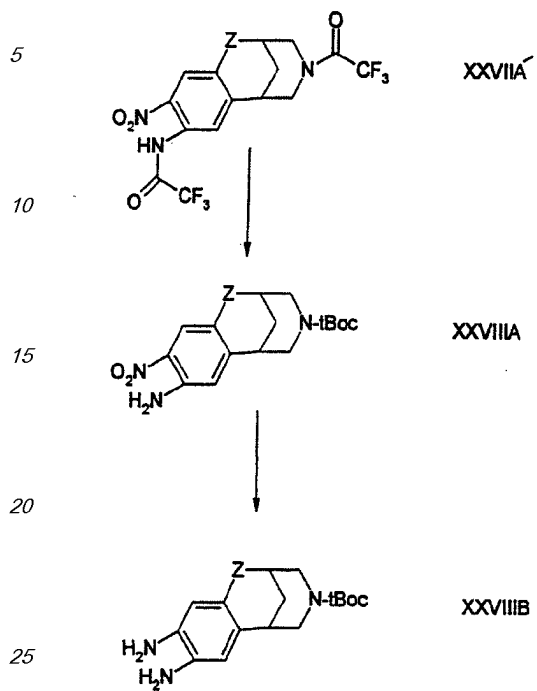


Схема 7 (продолжение)

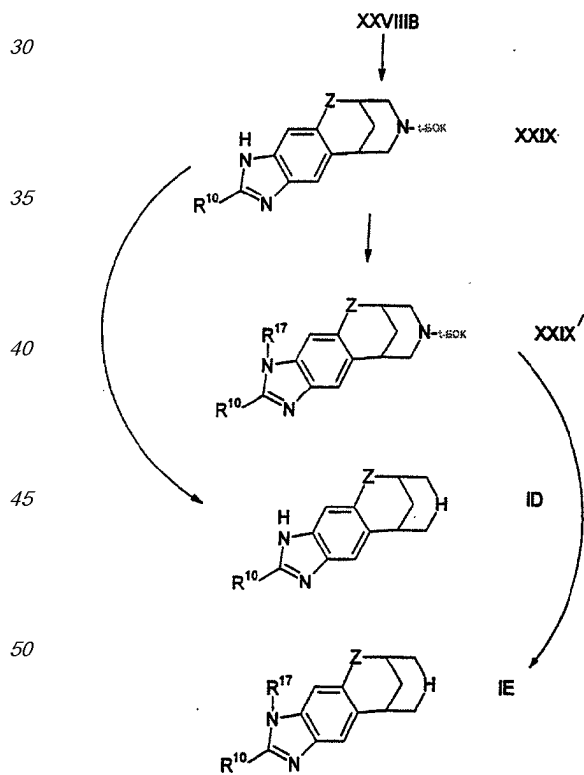


Схема 8

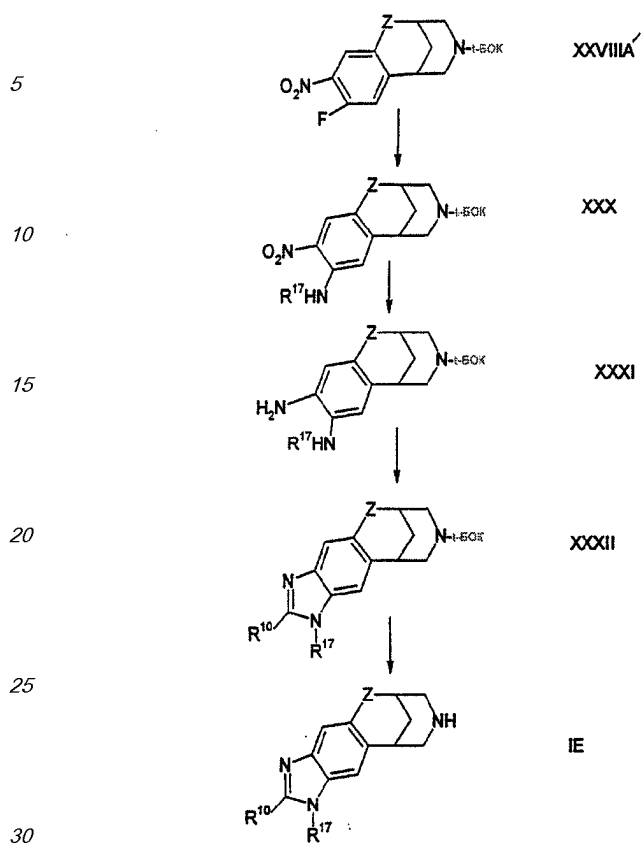
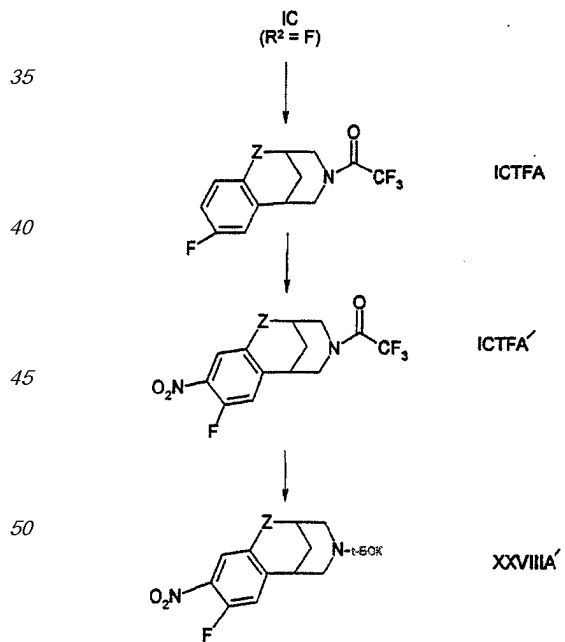


Схема 8A



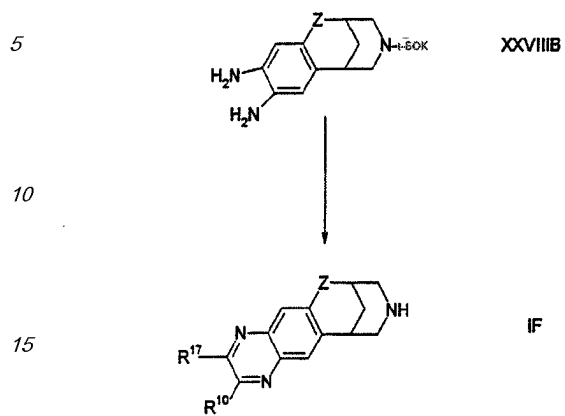


Схема 10

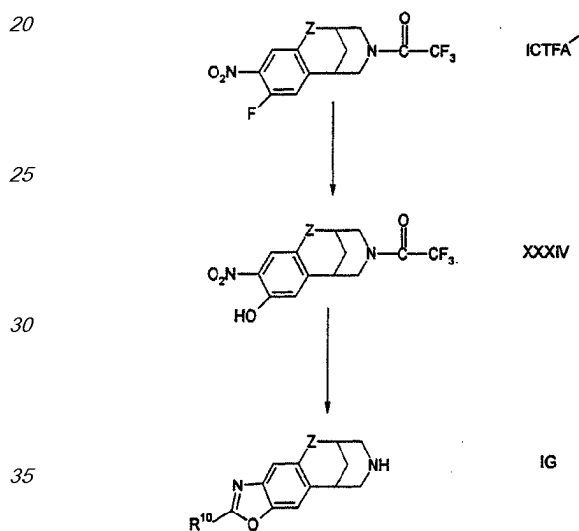


Схема 11

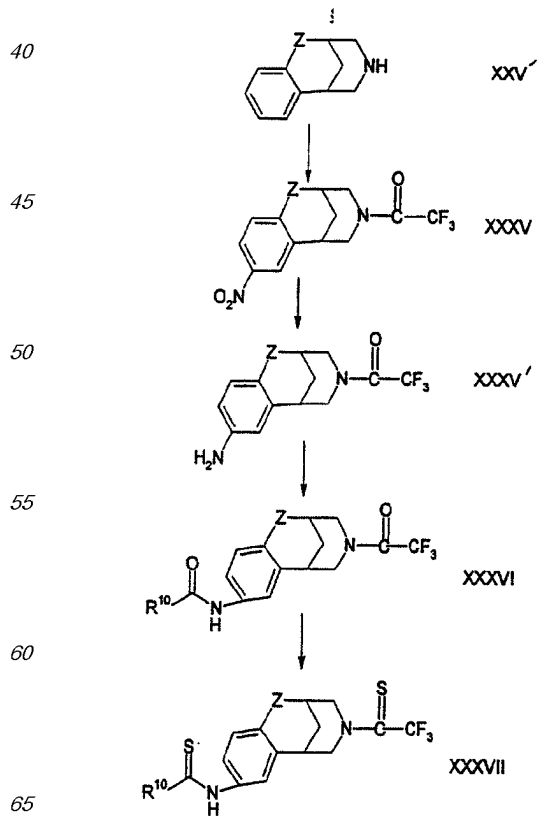


Схема 11 (продовження)

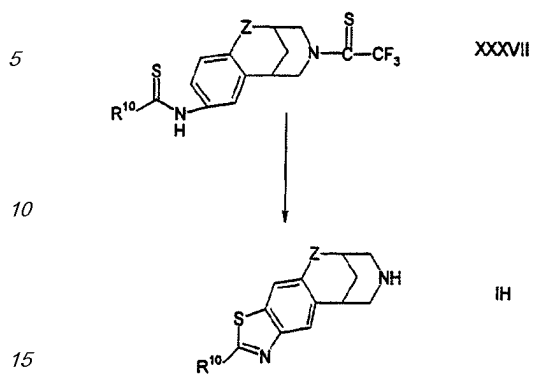


Схема 12

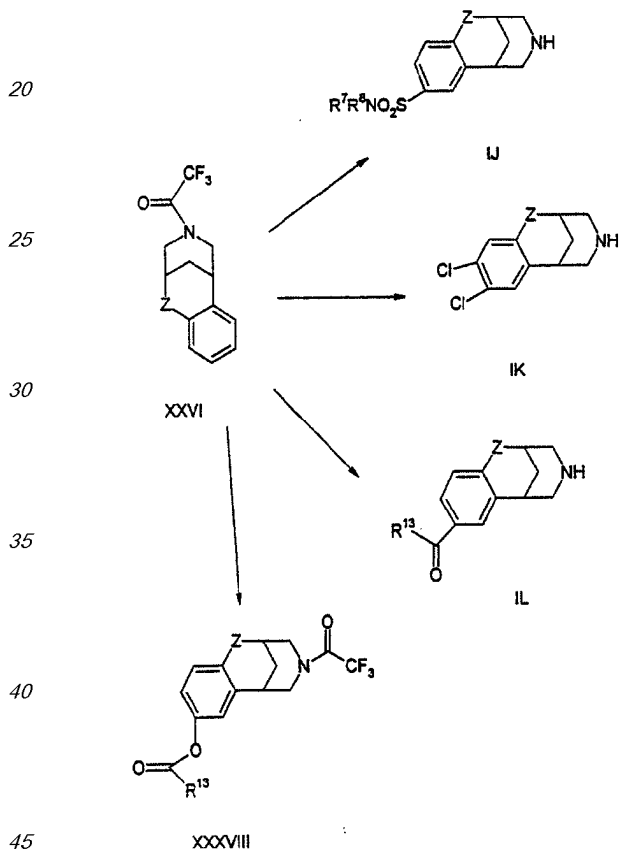


Схема 12 (продовження)

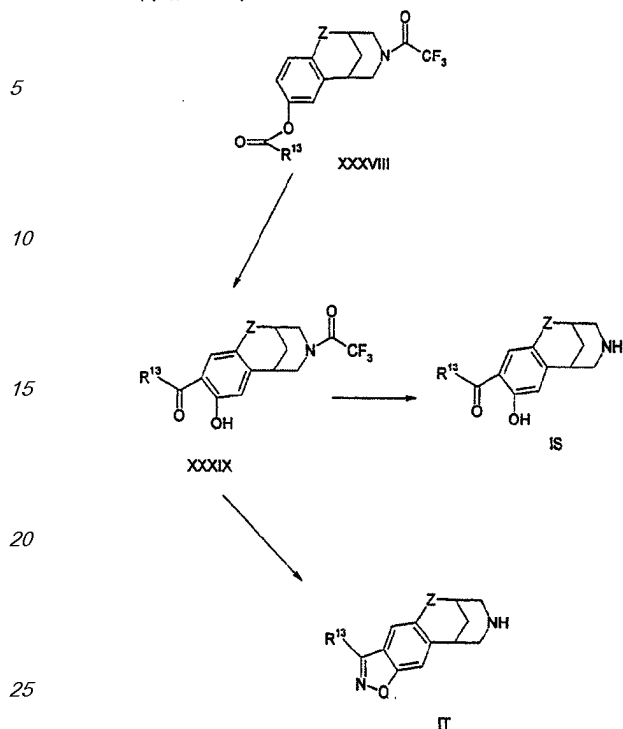
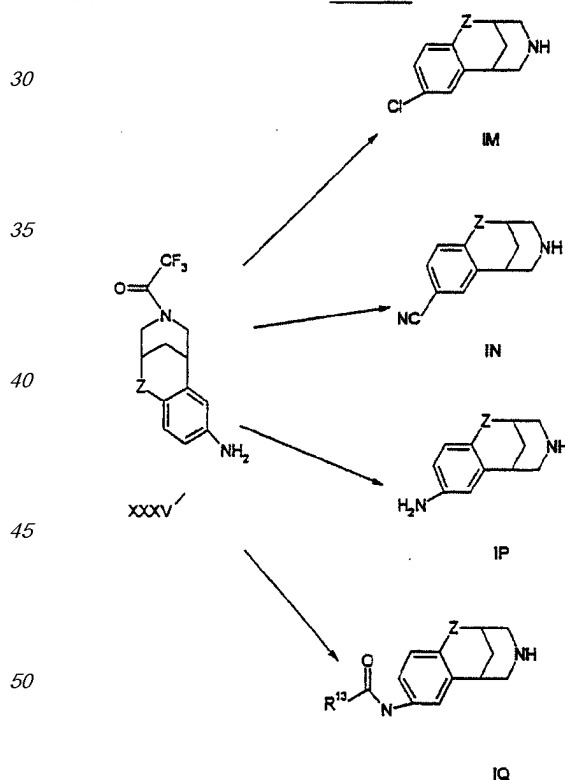


Схема 13



Схеми 1-13 ілюструють синтез сполук формули I. Схеми 1-4 ілюструють способи, згідно з якими заміщуючі групи R^2 і R^3 приєднують до циклізування для утворення трициклового ядра формули I, репрезентованого вільною основою структури IA (Схема 1) або 1C (схема 3), де R^2 і R^3 є гідрогеном. Схеми 5-13 ілюструють способи, які передбачають утворення сполук формули I з матеріалів, що містять такі ядра.

Початкову сполуку формули II перетворюють у сполуку формули III (Схема 1), спочатку уводячи сполуку формули II у реакцію з приблизно 1 еквівалентом сильної основи, наприклад, n-бутиллітію у належному розчиннику, наприклад, безводному ТГФ, етері або метил-t-бутиловому етері, при температурі від приблизно -78°C до приблизно -85°C . Металювання відбувається протягом приблизно 10хв. - 5 год., звичайно протягом 2 год. при температурі нижче -65°C . Одержаний таким чином аніон потім обробляють циклопент-3-енкарбоксальдегідом у тому ж розчиннику з швидкістю, що забезпечує підтримання температури нижче -85°C . Після цього реакцію гасять введенням реакційної суміші у водно-кислотне середовище.

Одержані у такий спосіб сполуки формули III потім відновлюють у бензиловій позиції дією фтороцтової

кислоти і відновлюючого агента, наприклад, тріетилсилану, одержуючи відповідну сполуку формули IV. Цю реакцію звичайно проводять у хлорованому гідрокарбонівому розчиннику, наприклад, хлороформі, дихлоретані (ДХЕ) або метиленхлориді, при приблизно кімнатній температурі протягом приблизно 6-24 год., бажано, протягом 18 год.

Далі сполуку формули IV перетворюють у відповідну сполуку формули V обробкою її еквівалентними кількостями іодиду тетрабутиламонію і трихлориду бору у хлорованому гідрокарбонівому розчиннику, наприклад, хлороформі, ДХЕ або метиленхлориді, при початковій температурі -78°C з подальшим доведенням реакційної суміші до кімнатної температури протягом приблизно 2 год.

Після цього одержану сполуку формули V вводять у реакцію з трифторметансульфоновим ангідридом у хлорованому гідрокарбонівому розчиннику, наприклад, хлороформі, ДХЕ або метиленхлориді для одержання відповідного естеру трифторметансульфонові кислоти формули VI. Реакцію проводять при початковій температурі -78°C з подальшим доведенням реакційної суміші до кімнатної температури для завершення реакції.

Далі естер трифторметансульфонові кислоти формули VI вводять у реакцію циклізування Гека для одержання відповідної сполуки формули VII. Реакцію можна проводити у розчиннику або без нього. Придатні розчинники включають N,N-диметилформамід (ДМФ), N-метилпіролідон (НМП) і толуол. Придатними є температури від приблизно 60°C до приблизно 130°C, а тривалість реакції звичайно становить приблизно 1-46 год. Бажано проводити реакцію при температурі приблизно 100°C протягом приблизно 2-18 год. Каталізатори реакції одержують *in situ* обробкою паладієвмісними сполуками, наприклад, ацетатом паладію, дихлоридом паладію або паладієм, відновленим до ступеня окиснення 0 (паладій на карбоні), або трис(дибензиліденацетон)дипаладієм(O). Можна використовувати подібні нікелеві каталізатори. Кількість каталізатора становить приблизно 0,1% (молевих) на стехіометричну кількість, бажано, приблизно 2-10% (молевих). Часто проведення реакції передбачає використання лігандів, наприклад, трифенілфосфіну або три-*o*-толілфосфіну, або бітентатних лігандів, наприклад, DPPF, DPPE, DPPB, DPPP (DPP-біс-дифенілфосфін, F - фєроцен, E - етил, P - пропан, B - бутан), або будь-яких з хіральних лігандів, наприклад, БДФФ (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил), або арсєнових лігандів, або бітентатних комбінацій цих лігандів з хіральними спрямовуючими групами, наприклад, з такими, як оксазоліни, хоча застосування лігандів не є обов'язковим в усіх випадках. Якщо ліганди використовуються разом з джерелами паладію або нікелю, їх кількість звичайно становить приблизно 0,5-4 молярних еквівалентів паладієвого або нікелевого каталізатора.

Наведену вище реакцію проводять у присутності основи, звичайно третично-амінової, наприклад, тріетиламіну або діізопропілетиламіну. Задовільні результати може дати застосування інших основ, наприклад, карбонатів або ацетатів (наприклад, карбонату натрію, карбонату калію, ацетату натрію, ацетату калію. У деяких випадках (див. Приклади) для прискорення реакції краще використовувати третично-амінову базу у комбінації з каталітичними ацетатними або карбонатними солями, наприклад, ацетатом калію, у кількості, еквівалентній фосфіновому ліганду. Як додаткову корисну добавку можна використати галогенову сіль алкіламонію, наприклад, хлорид тетрабутиламонію. Такі умови реакції є звичайними (див. Jeffrey T., J. Chem. Soc, Chem. Commun., 1984, 1287 і Synthesis, 1987, 70) і їх взагалі проводять у атмосфері нітрогену або аргону у присутності (або без) оксигену.

Реакція сполуки формули VII з тетроксидом осмію і реоксидантом, наприклад, N-метилморфолін-N-оксидом (NMO) у ацетоні і воді при приблизно кімнатній температурі дає відповідну сполуку формули VIII, яку після цього перетворюють у бажану відповідну сполуку формули IA за наведеною далі процедурою.

По-перше, сполуку формули VIII вводять у реакцію з періодатом натрію у суміші хлорованого гідрокарбону, бажано, ДХЕ, і води, або з тетраацетатом свинцю у хлорованому гідрокарбонівому розчиннику, при температурі приблизно 0°C-25°C, і одержують діальдегід або глікалевий інтермедіат. Потім продукт цієї реакції вводять у реакцію з бензиламіном (або аміаком) і тріацетоксиборгидридом натрію. Видалення N-бензилової групи дає бажану сполуку формули IA. Видалення бензилової групи можна виконати, використовуючи відомі методи, наприклад, спочатку реакцією вільної основи з одним еквівалентом кислоти, наприклад, гідрохлоридної (для одержання відповідної солі приєднання кислоти), а потім з гідрогеном і гідроксидом паладію у метанолі при кімнатній температурі.

У іншому варіанті відновлювальне амінування можна провести *in situ*, для чого проводять окислююче розщеплення діолу формули VIII періодатом натрію у водному ТГФ або спирті, одержуючи згадані вище діальдегід/глікалевий інтермедіат. Обробка цього інтермедіату бензиламіном (з надлишком), гідроксидом паладію і гідрогеном при температурі приблизно від кімнатної до приблизно 70°C дає бажану сполуку формули IA.

Якщо описана вище процедура залишає у сполуці бензильну групу, видалення цієї групи дає бажану сполуку формули IA. Видалення бензилової групи можна виконати, використовуючи відомі методи, наприклад, спочатку реакцією вільної основи з одним еквівалентом кислоти, наприклад, гідрохлоридної (для одержання відповідної солі приєднання кислоти), а потім з гідрогеном і гідроксидом паладію у метанолі при кімнатній температурі.

У описаному вище і далі відновлювальному амінуванні бензиламін можна замінити, наприклад, амонієм, гідроксиламіном, алкоксиаміном, метиламіном, аліламіном і заміщеними бензиламінами (наприклад, дифенілметиламіном і бензиламінами, заміщеними 2- і 4-алкоксилем). їх можна використовувати як вільні основи або їх солі, бажано, ацетатні, з подальшим видаленням відомими методами (див. T. W. Green and G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (Захисні групи у органічному синтезі)", 1991, John Wiley & Sons, New York, NY).

Процедура, ілюстрована Схемою 1 і описана вище, є бажаною для виготовлення сполук формули I, у яких R² або R³ здатна входити у реакцію утворення арину або у іншу побічну реакцію.

Описана вище процедура дає сполуки формули IA, у яких Z є CH₂. Сполуки формули IA, у яких Z є (C=O), можуть бути одержані за процедурою, ілюстрованою Схемою 1, описаною вище, за винятком того, що у бензильовій позиції сполуку формули III оксидують, а не відновлюють, що дає солуку формули IV, у якій Z є (C=O). Це можна зробити, використовуючи відомі методи, наприклад, обробляючи реагентом Джонса (розчин хромової кислоти) у етері або ацетоні при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної. Сполуки формули IA, у яких Z-CF₂, можна приготувати у подібний спосіб перетворенням оксидованої сполуки формули IV, у якій Z-CF₂, у відповідну сполуку формули IV, у якій Z-CF₂ з подальшим виконанням послідовності реакцій Схеми 1. Це перетворення можна здійснити відомими методами, наприклад, обробкою реагентом Лоусона, яку звичайно виконують у інертному розчиннику, наприклад, бензолі або толуолі, бажано толуолі, при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температури зворотного холодильника реакційної суміші, бажано при температурі зворотного холодильника.

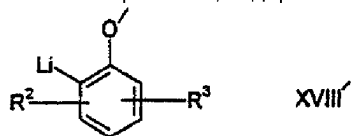
Схема 2 ілюструє інший спосіб приготування сполук формули I, бажано таких, у яких ні R² ні R³ не є схильними до небажаних побічних реакцій. Тут сполуку формули IX обробляють сильною основою, наприклад, n-бутиллітієм при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температури зворотного холодильника реакційної суміші у розчиннику, наприклад, етері або t-бутилметиловому етері. Металювання відбувається протягом приблизно 1-5 год., звичайно 4 год., якщо реакцію проводять у етері при температурі зворотного холодильника. Далі одержаний аніон охолоджують до -78°C у тому ж розчиннику або у суміші розчинників, що, наприклад, включає ТГФ. Після цього цей аніон може бути уведений у реакцію з метоксиметиламідом (X) циклопент-3-енкарбонової кислоти при приблизно -78°C тривалістю приблизно півгодини з завершенням реакції при кімнатній температурі. Ця реакція дає сполуку формули XI, яку потім розчиняють, наприклад, у метиленхлориді і обробляють трихлоридом бору при приблизно -78°C, після чого реакцію залишають досягти приблизно 0°C і завершують. Далі одержаний фенол формули XII перетворюють у трифторметансульфоновий естер, як це було описано для утворення сполуки формули XIII, після чого цей естер перетворюють у сполуку формули XIV реакцією Гека, як це було описано.

Відновлення сполуки формули XIV реакцією Вольфа-Кішнера дає сполуку формули XV. Ця реакція добре відома фахівцям і включає реакцію сполуки XIV з гідразином і гідроксидом калію, спочатку при температурі приблизно 100°C у розчиннику, наприклад, етиленгліколі або диглімі, з подальшим підвищенням температури до приблизно 180-200°C. Можна також здійснити відновлення відомими реакціями, еквівалентними стандартному відновленню Вольфа-Кішнера. Сполука формули XV може бути перетворена у сполуку формули IB процедурою, подібною до перетворення сполук формули VII у сполуки формули IA (Схема 1).

Замість відновлення кетону у сполуці формули XIV, відповідну сполуку, у якій оксогрупа заміщена CF₂, можна приготувати обробкою реагентом Лоусона з використанням інших методів перетворення, відомих фахівцям.

Метиллові етери можуть бути перетворені у відповідні феноли методами, добре відомими фахівцям. Цього можна досягти, піддаючи сполуку формули IB або XVII дії гідробромідної кислоти з підігріванням суміші до температури зворотного холодильника протягом приблизно 1 год. Ця реакція дає відповідний фенол формули IB' або XVII', відповідно.

Схеми 1, 2 ілюструють альтернативні способи приготування аніонів арилу, які передбачають використання галогенометалевого обміну. Наприклад, сполуку формули XVIII (Схема 3), у якій R¹⁹ - бром або іод, можна обробити алкіллітієвою основою, наприклад, n-бутиллітієм, при температурі приблизно від -78°C до 20°C, звичайно при -79°C, і одержати аніон арилу формули



Одержаний аніон може бути уведений у реакцію з альдегідом, як це описано для Схеми 1, або з належним двозаміщеним амідом, як це описано для Схеми 2, що дає сполуку формули XIX. (У іншому варіанті замість введення сполуки формули XVIII у реакцію з алкіллітієвою основою, як це було передбачено вище, цю сполуку можна спочатку перетворити у реагент Грин'єра (R¹⁹→MgR¹⁹), використовуючи відомі методи, з подальшим перетворенням, описаним для перетворення сполук формули XVII' у сполуку формули XIX).

Після цього одержана сполука формули XIX може бути перетворена у сполуку формули IC (Схема 3) методами, описаними вище для перетворення сполук формули XI у сполуки формули IB (Схема 2) і для перетворення сполук формули IV у сполуки формули IA (Схема 1).

Утворення аніонів у ортопозиції ароматичних систем, яке використовується у процедурах синтезу згідно з винаходом, здійснюють згідно з загальною стратегією синтезу, відомою як "спрямоване ортометалювання". У цьому випадку кількість функціональних груп, відомих як групи спрямованого металювання (ГСМ), була визначена (див. Snieckus, V. Chem. Rev., 1990, 879). Поряд з використаними у цій роботі ГСМ можуть бути використані для приготування описаних тут сполук і інтермедіатів.

Схема 4 ілюструє альтернативну процедуру одержання сполук, подібних сполукам формул V, XII або XX. Згідно з цією процедурою циклопент-3-енкарбоксальдегід і фенол комбінують з арилборною кислотою і кислотним каталізатором, наприклад, оцтовою кислотою (як варіант, заміщеною галогеновими замісниками у альфа-позиції для модулювання кислотності реакції), або з арилбордигалогенідом, який, згідно з його природою, за умов реакції утворює неорганічну кислоту, у такому розчиннику, як бензол, толуол, діоксан або ДХМ, бажано, у бензолі. Реакцію звичайно проводять при температурі зворотного холодильника, або при температурі, що

дозволяє будь-яким стандартним методом видалити воду з швидкістю, необхідною для проведення бажаної реакції. Для видалення води, що утворюється у реакції, зручно використовувати пастку Дина-Старка. Звичайна тривалість реакції становить 3-48 год., частіше 10-24 год., або до зібрання теоретичної кількості води. На цій стадії реакційна суміш вже не має розчинника і після цього її піддають описаній вище обробці для відновлення бензильних гідроксильних груп або етерів, наприклад, обробці цього інтермедіату трифтороцтовою кислотою і відновлюючим агентом, наприклад, тріетилсиланом. Цю реакцію проводять у хлорованому гідрокарбонівому розчиннику, наприклад, хлороформі, ДХЕ або метиленхлориді приблизно при кімнатній температурі протягом 6-24 год., бажано 18 год.

Описана вище реакція дає сполуку формули IV', у якій Z є (C=O). Відповідну сполуку формули IV, у якій Z є (C=O) і CF₂, можна одержати, використовуючи наведену вище процедуру приготування сполук формули IV (Схема 1), у якій Z є (C=O) і CF₂.

Після цього одержані сполуки формули IV' (Z-(C=O), CH₂ або CF₂) перетворюють у відповідну сполуку формули IA', використовуючи наведені вище процедури для приготування сполук формули IA (Схема 1).

Схема 5 ілюструє спосіб введення таких замісників, як бром і кисень, у сполуки винаходу. Обробка сполуки формули XXIV бромом за стандартних умов, наприклад, у такому хлорованому гідрокарбонівому розчиннику, як хлороформ, ДХЕ або метиленхлорид, при температурах від приблизно 0°C до приблизно кімнатної, бажано при кімнатній, у присутності основи, наприклад, ацетату натрію, дає відповідну сполуку формули XXIVA. Одержаний у такий спосіб бромід (XXIVA) може бути потім перетворений шляхом галогенометалевого обміну, описаного вище, у похідну аніону літію, який може бути оброблений різними електрофілами, наприклад, тріалкілборатами при типових температурах від -78°C до 0°C, що дає відповідну борнокислотну похідну формули XXIVB.

Цю сполуку потім реакцією сполучення Сузукі можна перетворити у різні похідні за умов, відомих фахівцям. У іншому варіанті борнокислотні сполуки можна перетворити у відповідні фенольні похідні реакцією з пероксидом водню або з N-метилморфоліном у відповідному розчиннику, наприклад, ТГФ, або у інший відомий спосіб. Видалення бензильної захисної групи, як це описано вище, дає бажану сполуку формули IC'.

Феноли, одержані, як описано вище і в Прикладах, можуть бути перетворені у різні інші замісники (тобто у інші R² і R³), наприклад арильні, ацетиленові і вінільні, а також у відповідні карбонільні естери і аміді, відовими реакціями сполучення Гека, Сузукі і Штілле або карбонілюванням Гека, каталізованими паладієм і нікелем. Крім того, феноли можна алкілювати багатьма відовими методами і одержувати етери, а естери можна обробляти нуклеофілами, наприклад, реагентами Гриньяра, і одержувати третичні спирти. Приклади таких перетворень можна знайти далі, у відповідному розділі.

Схема 6 ілюструє приготування деяких інтермедіатів, використаних у процедурі Схеми 7. Згідно з Схемою 6, початкові матеріали формули XXV вводять у реакцію з трифтороцтовим ангідридом у присутності піридину для одержання сполуки формули XXVI. Цю реакцію звичайно проводять у метиленхлориді при температурах приблизно від 0°C до кімнатної.

Сполука формули XXVI, у якій Z не є (C=O), може бути перетворена у нітропохідну формули XXV доданням сполуки XXVI до суміші двох або більше еквівалентів трифторметансульфонової кислоти (CF₃SO₂OH) і 1-1,5 еквівалентів нітратної кислоти у гідрокарбонівому розчиннику, наприклад, хлороформі, ДХЕ або метиленхлориді з проведенням подальшої реакції протягом 5-24 год. Обидві попередні реакції звичайно проводять при температурах від приблизно -78°C до приблизно 0°C протягом приблизно 2 год., після чого протягом решти часу доводять температуру до кімнатної.

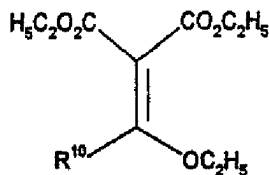
Сполуки формули XXXV, у яких Z-(C=O), можна приготувати оксидуванням аналогічних сполук, у яких Z-CH₂ (Karur et al., Can. J. Chem., 66, 1988, 2888-2893).

Відновлення сполуки формули XXXV відовими методами дає відповідний анілін. Таке відновлення можна виконати, наприклад, використовуючи водень і паладієвий каталізатор, наприклад, гідроксид паладію, і проводячи реакцію у метанолі або етанолі при приблизно кімнатній температурі. Далі проміжний анілін перетворюють у трифторацетамід формули XXVIIA, як це описано для приготування сполук формули XXVI.

Мононітрування сполуки формули XXVIIA, як при приготуванні сполук формули XXXV, дає відповідну нітропохідну формули XXVIIA', обробка якої водним бікарбонатом у метанолі або ТГФ при температурі від приблизно 20°C до приблизно 70°C з подальшим відновленням нітрогрупи, як це описано вище, дає відповідну сполуку формули XXVIIB.

Згідно з Схемою 7, сполука формули XXVII' перетворюється у відповідну сполуку, у якій захисна трифторацетильна група заміщена захисною групою t-БОК, введенням спочатку у реакцію з гідроксидом або карбонатом лужного або лужноземельного металу (або амонію), а потім введенням ізолюваного продукту у реакцію з ди-t-бутилкарбонатом. Реакцію з гідроксидом або карбонатом лужного або лужноземельного металу звичайно проводять у водному спирті, діоксані або ТГФ при температурі від приблизно кімнатної до приблизно 70°C, бажано, при 70°C, протягом приблизно 1 - 24 год. Реакцію одержаного ізолюваного незахищеного аміну або його солі приєднання кислоти з ди-t-бутилкарбонатом проводять, бажано, у розчиннику, наприклад, ТГФ, діоксані або метиленхлориді при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної. Цю реакцію можна проводити у присутності основи (або без неї). Якщо реагентом є сіль аміну, бажано використовувати основу. Одержана сполука формули XXVIIA може бути перетворена у відповідну діамінову похідну формули XXVIIB за допомогою процедури, описаної вище для перетворення сполук формули XXVHA' у відповідні діамінові сполуки формули XXVIIB.

Сполуку формули XXVIIB можна перетворити у бажану сполуку формули XXIX реакцією сполуки формули XXVIIB з сполукою формули



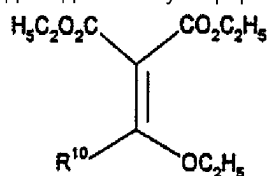
де R^{10} - гідроген, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-7 атомами фтору, арил- $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкіл, у якому зазначений арил може бути фенолом або нафтилом, або гетероарил- $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкіл, у якому зазначений гетероарил може бути 5-7-членним ароматичним кільцем з 1-4 гетероатомами, обраними з оксигену, нітрогену і сульфуру, а кожна з зазначених арильних і гетероарильних груп може бути, як варіант, заміщена одним або більше замісниками (бажано, 0-2 замісниками), незалежно обраними з $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, як варіант, заміщеного 1-7 атомами фтору, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксилу, як варіант, заміщеного 1-7 атомами фтору, і ціаногрупи. Бажаним розчинником для цієї реакції є суміш етанол/оцтова кислота (10:1). Температура може бути від приблизно 40°C до приблизно 100°C , бажано, 60°C . Іншими припустимими розчинниками можуть бути оцтова кислота, етанол і ізопропанол.

Інші способи приготування сполук формули XXIX з сполук формули XXVIIIB описано у Segelstein et al., Tetrahedron Lett., 1993, 1897.

Видалення захисної групи t-БОК з сполуки формули XXIX дає відповідну сполуку формули ID. Захисну групу можна видалити відомими методами, наприклад, обробляючи сполуку формули XXIX безводною кислотою, наприклад, гідрохлоридною, гідробромідною, метансульфоною або трифтороцтовою, бажано гідрохлоридною кислотою, у етилацетаті при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C , бажано від приблизно кімнатної до приблизно 70°C , протягом приблизно 1-24 год.

Сполуку формули XXIX можна перетворити у відповідну сполуку формули IE реакцією з сполукою формули R^{17}Z , де R^{17} ідентична R^{10} , визначеній вище, а Z є відщеплюваною групою, наприклад, галогеном або сульфонатом (наприклад, хлором, бромом, іодом, мезилатом або тозилатом), у присутності основи, наприклад, гідриду, гідроксиду або карбонату лужного металу, бажано, гідроксиду калію, у полярному розчиннику, наприклад, воді, ДМСО, ТГФ або ДМФ, бажано, у суміші води і ДМСО з подальшим видаленням захисної групи, як це описано вище. Реакцію з R^{17}Z звичайно проводять при температурі від приблизно кімнатної до приблизно 100°C , бажано при приблизно 50°C , протягом приблизно 5 год. Подальше видалення захисної групи, як це описано вище, дає бажану сполуку формули IE.

Схема 8 ілюструє ще один спосіб приготування сполук формули IE з сполуки формули XXVIII A', який використовують, коли у формулі IE R^{17} є групою, що містить арильну або гетероарильну групу, або коли R^{17} не може бути приєднана, згідно з Схемою 7, алкілюванням або заміщенням арилу. Згідно з схемою 8, сполуку формули XXVIII A' уводять у реакцію з належною сполукою формули R^{17}NH_2 у полярному розчиннику, наприклад, ТГФ, ДМФ або ДМСО, бажано, ТГФ, при температурі від приблизно кімнатної до приблизно 100°C , бажано при приблизно температурі зворотного холодильника, протягом приблизно 4-18 год. Ця реакція дає сполуку XXX, яку потім перетворюють у відповідну сполуку формули XXXI відновленням нітрогрупи до аміногрупи методами, відомими фахівцям. Такі методи вже були згадані при описі перетворення сполук формули XXVII A' у сполуку формули XXVII B (Схема 6). Замкнення імідазольного кільця для утворення відповідної сполуки формули XXXI можна здійснити реакцією сполуки формули XXXI з сполукою формули

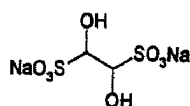


(де R^{10} визначена вище), як це описано для перетворення сполук формули XXVII B у сполуки формули XXIX.

Видалення захисної групи з сполуки формули XXXII дає відповідну сполуку формули IE. Це можна здійснити, використовуючи відомі способи, наприклад, описані вище для утворення сполук формули ID з відповідних сполук формули XXIX.

Сполуки формули XXVIII A', які є початковими сполуками процесу Схеми 8, можуть бути синтезовані за Схемою 8A. Для цього належну сполуку формули IC (Схема 3), у якій R^2 - фтор, перетворюють у її трифторацетамідну похідну формули ICTFA, використовуючи описані вище способи. Ці похідні потім нітрують, як описано вище, або у інший відомий спосіб, і одержують відповідну нітропохідну формули ICTFA'. Подальше видалення трифторацетамідної групи карбонатом або бікарбонатом лужного металу у метанолі або ТГФ і уведення захисту ди-t-бутилдикарбонатом, як це описано вище, дає відповідну сполуку формули XXVIII A'.

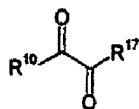
Схема 9 ілюструє спосіб приготування сполук формули IF, у яких R^{10} , R^{17} є ідентичними визначеним вище. Згідно з Схемою 9, сполуку формули XXVII B уводять у реакцію з сполукою формули



(аддукт приєднання етандіону і дисульфату натрію) у воді або іншому полярному розчиннику, наприклад, ТГФ,

ДМФ або ДМСО, бажано, у суміші води і розчинника, здатного змішуватись з водою, наприклад, ТГФ, протягом приблизно 1-4 год. Реакцію проводять при температурі від приблизно 40°C до приблизно 100°C, бажано при температурі зворотного холодильника.

У іншому варіанті сполуку формули XXVIIIВ можна увести у реакцію з сполукою формули



(реакція подвійної конденсації) у полярному розчиннику, наприклад, ТГФ, воді або оцтовій кислоті, бажано, у суміші води і ТГФ. Реакцію звичайно проводять при температурі від приблизно 40°C до приблизно 100°C, бажано при температурі зворотного холодильника протягом приблизно 2-4 год.

Обидві наведені процедури можуть також бути використані для перетворення відповідних сполук з захисною групою t-БОК, заміненою іншою захисною групою, наприклад, тетрафтороцтовою кислотою (ТФК) (наприклад, сполуками формули XXVНВ), у хіноксоліні.

Бажаний хіноксолін формули ІF можна одержати, знімаючи захист з сполуки, одержаної у попередніх реакціях, методами, описаними для перетворення сполуки формули XXIX у одне з сполук формули ID, або процедурою, описаною вище для видалення ТГФ з сполуки формули XXVII'.

Схема 10 ілюструє приготування сполук формули I, у яких R² і R³ разом з бензольним кільцем, до якого вони приєднані, утворюють бензоксазольну кільцеву систему. Такі сполуки, у яких R¹ - гідроген, зображені на Схемі 10 формулою IG. Згідно з Схемою 10, сполука формули ICTFA', у якій Y - нітрогрупа або фтор, реагує з ацетатом калію або іншим карбоксилатом лужного або лужноземельного металу у розчиннику, наприклад, ДМСО, ДМФ або ацетонітрилі, бажано ДМСО. Тривалість проходження реакції - приблизно 12-24 год. при температурі від приблизно 79°C до приблизно 140°C, бажано приблизно 100°C.

Ця реакція дає сполуку формули XXXIV, яку потім можна перетворити у бажану сполуку формули IG, відновлюючи спочатку сполуку формули XXXIV реакцією з гідрогеном з паладієвим або платиновим каталізатором, наприклад, гідроксидом паладію у метанолі при температурі від приблизно 0°C до приблизно 70°C, бажано при кімнатній температурі, і одержуючи відповідну амінопохідну. Продукт цієї реакції далі вводять у реакцію з кислотним хлоридом формули R¹⁰COCl або кислотним ангідридом формули (R¹⁰CO)₂O, де R¹⁰ - (C₁-C₆)алкіл або сполука формули R¹⁰C(OC₂H₅)₃ у відповідному розчиннику, наприклад, декаліні, хлорбензолі або ксилолі, бажано, суміші ксилолів. Реакцію звичайно проводять при температурі приблизно 120-150°C, бажано при приблизно 140°C. Якщо реагентом є R¹⁰COCl, бажано додавати до реакційної суміші стехіометричну кількість тріетиламіну (TEA) або іншої органічної третичноамінової основи і каталітичну кількість піридин-р-толуолсульфонової кислоти або піридин-р-толуолсульфонату (ПРТС). Якщо реагентом є R¹⁰C(OC₂H₅)₃, бажано додавати каталітичну кількість ПРТС.

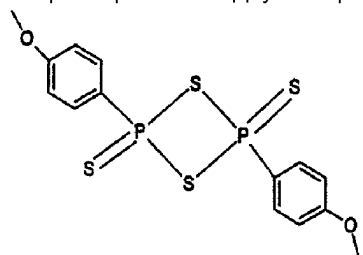
Видалення захисної тріацетилнітрогрупи дає бажану сполуку формули IG. Це можна виконати відомими методами, наприклад, реакцією захищеної сполуки з нижчим алканолом і водним гідроксидом або карбонатом лужного або лужноземельного металу (або амонію), бажано водним карбонатом натрію, при температурі від приблизно 50°C до приблизно 100°C, бажано, при 70°C протягом приблизно 2-6 год.

Схема 11 ілюструє приготування сполук формули I, у яких R¹ - гідроген, а R² і R³ разом з бензольним кільцем, до якого вони приєднані, утворюють бензотіазольну кільцеву систему (їх позначено як сполуки формули ІН"). Згідно з Схемою 11, сполука формули XXV' реагує з трифтороцтовим ангідридом, утворюючи відповідну сполуку, у якій нітроген кільця захищений трифторацетильною групою, а захищена нітрогеном сполука далі реагує з двома еквівалентами трифторметансульфонової кислоти і одним еквівалентом нітратної кислоти, утворюючи відповідну сполуку формули XXXV, яка має на бензольному кільці один нітрозамісник. Реакцію з трифтороцтовою кислотою звичайно проводять у присутності піридину. Обидві наведені реакції проводять у інертному розчиннику, наприклад, хлорованому гідрокарбоні, бажано у метиленхлориді, при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної, бажано, при кімнатній.

Наведене перетворення можна також здійснити, використовуючи інші способи нітрування, відомі фахівцям.

Відновлення нітрогрупи до аміногрупи для одержання сполуки формули XXXV' можна здійснити, як описано вище.

Після цього сполуку формули XXXV вводять у реакцію з галогенангідридом карбонової кислоти або ангідридом формули R¹⁰COX або (R¹⁰CO)₂O, де X - галоген, піридин, тріетиламін або інша третичноамінова основа, і одержують сполуку формули XXXVI, яка може бути перетворена у бажану сполуку формули XXXVII реакцією з реагентом Доусона формули



Реакцію з R¹⁰COX або (R¹⁰CO)₂O, де X - галоген, звичайно проводять при температурі від приблизно 0°C до

приблизно кімнатної, бажано при кімнатній. Реакцію з реагентом Лоусона звичайно проводять у інертному розчиннику, наприклад, бензолі або толуолі, бажано, толуолі, при температурі від приблизно кімнатної до температури зворотного холодильника, бажано при температурі зворотного холодильника.

Замкнення бензотіазолового кільця і зняття нітрогенового захисту для одержання бажаної сполуки формули I Н можна здійснити реакцією сполуки формули XXXVII з фериціанідом калію і гідроксидом натрію у суміші води і метанолу (NaOH/H₂O/CH₃OH) при температурі від приблизно 50°C до приблизно 70°C, бажано, при приблизно 60°C, протягом приблизно 1,5 год.

Схеми 12, 13 ілюструють способи приготування сполук формули I, де R¹ - гідроген, а R² і R³ є різними замісниками, але не утворюють кільця.

Схема 12 ілюструє способи приготування сполук формули I, у яких: (а) R¹ - гідроген, а R² - R⁷R⁸NO₂S-; (б) R¹ і R² обидві з хлором; і (в) R¹ - гідроген, а R² - R¹³C(=O). Ці сполуки у Схемі 12 позначено IJ, IK і IL, відповідно.

Сполуки формули IJ можна приготувати реакцією сполуки формули XXVI з двома або більше еквівалентами галогеносульфонової кислоти, бажано, хлорсульфонової, при температурі від приблизно 9°C до приблизно кімнатної.

Реакція утвореної таким чином похідної хлорсульфонової кислоти з аміном формули R⁷R⁸NH (де R⁷, R⁸ визначені вище) з подальшим видаленням захисної нітрогрупи дає бажану сполуку формули IJ.

Сполуки формули IK можна приготувати реакцією сполуки формули XXVI з трихлоридом іоду у хлорованому гідрокарбонному розчиннику з подальшим видаленням захисної нітрогрупи. Реакцію з трихлоридом іоду звичайно проводять при температурах приблизно від 0°C до кімнатної, бажано при кімнатній. Подібним чином, аналогічні моно- або дибромовані або моно- або дііодовані сполуки можна одержати реакцією сполуки XXVI з N-іодсукцинімідом або N-бромсукцинімідом у розчині трифторметансульфонової кислоти з подальшим видаленням захисної нітрогрупи.

Сполуку формули IL одержують реакцією сполуки формули XXVI з кислотним галогеном формули R¹³COCl або з кислотним ангідридом формули (R¹³CO)₂O з інертним розчинником, наприклад, хлорованим гідрокарбоном, бажано метилхлоридом, або без нього, у присутності кислоти Льюїса, наприклад, хлориду алюмінію, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C, з подальшим видаленням нітрогенового захисту. Реакцію з кислотним галогеном або ангідридом можна проводити, використовуючи інші відомі кислоти Льюїса або інші відомі методи ацилювання Фріделя-Крафта.

Описані тут реакції, у яких NO₂, -SO₂NR⁷R⁸, -COR¹³, I, Br або Cl додають до сполуки формули XXVI (Схема 12), можна проводити з будь-якою подібною сполукою, у якій R² -гідроген, (C₁-C₆)алкіл, галоген, (C₁-C₆)алкоксил або -NHCONR⁷R⁸, одержуючи сполуки формули I, у яких R², R³ визначено раніше.

Сполуки, які є ідентичними сполукам формули IL але зберігають захисну нітрогрупу, можуть бути перетворені у відповідні сполуки, заміщені О-ацилом, тобто такі, у яких група -C(=O)R¹³ формули IL заміщена групою -O-C(=O)R¹³ згідно з процедурою Бейера-Віллігера, відомою фахівцям. Одержані сполуки можуть бути частково гідролізовані з одержанням відповідних заміщених гідроксидом сполук з подальшим алкілюванням для одержання відповідних сполук, заміщених алкоксидом. Такі заміщені О-ацилом сполуки можна використати для приготування заміщених бензізоксазолів відомими методами, наприклад, застосовуючи послідовно перебудування Фріза, формування оксимом, ацилювання і обробку основою. Такий процес включає перебудування Фріза сполуки формули XXXIII обробкою її кислотою Льюїса, наприклад, хлоридом алюмінію, чистим або у розчиннику, наприклад, хлорбензолі, при температурі від приблизно 100°C до приблизно 200°C, бажано приблизно 170°C, протягом приблизно 1-2 год., бажано приблизно 2 год., що дає сполуку формули XXXIX. Відщеплення захисної групи дає сполуку формули IS. У іншому варіанті сполука формули XXXIX може бути перетворена у її оксим відомими способами, наприклад, обробкою гідрохлоридом гідроксиламіну у спирті, наприклад, метанолі, у присутності основи, наприклад, ацетату натрію, при температурі від приблизно 20°C до приблизно 70°C, бажано приблизно 50°C, протягом приблизно 5-20 год. Ацилювання оксиму відомими методами, наприклад, обробкою оцтовим ангідридом і піридином з подальшою обробкою ізольованим ацилоксимом з основою, наприклад, гідридом натрію, у такому розчиннику, як ДМФ, NMФ або ДМСО, дає відповідний захищений бензізоксазол. Відщеплення захисної групи за стандартних умов дає бажану сполуку формули IT.

Схема 13 ілюструє одержання сполук формули I, у яких: (а) R¹ - гідроген, а R² - хлор; (б) R¹ - гідроген, а R² - ціаногрупа; (в) R¹ - гідроген, а R² - аміногрупа і (г) R¹ - гідроген, а R² - R¹³C(=O)NH-. У схемі 13 ці сполуки позначено, відповідно, IM, IN, IP, IQ.

Сполуки формули IM можна приготувати з сполук формули XXXV' утворенням солі ліазонію, наприклад, нітриту лужного металу і сильної неорганічної кислотою (наприклад, гідрохлоридною, сульфуровою, гідробромідною) у воді, з подальшою реакцією з мідногогалогеновою сіллю, наприклад, хлоридом міді (I). Зняття нітрогенового захисту описаними вище методами дає бажану сполуку формули IM. Солі діазонію можна одержати також, використовуючи інші відомі способи. Описану реакцію звичайно проводять при температурах від приблизно 0°C до приблизно 60°C, бажано, при приблизно 60°C, протягом приблизно від 15хв. до 1 год.

Реакція солі діазонію з іодидом натрію у водному середовищі дає аналогічну іодидну похідну. Цю реакцію звичайно проводять при температурі від приблизно 0°C до кімнатної, бажано при кімнатній температурі. Одержана сполука або її аналогічна N-трет-бутилкарбонатна форма може бути використана для приготування відповідної ціанової похідної реакцією з ціанідом міді (I) і ціанідом натрію у ДМФ, N-метилпіролідоні (НМП), N,N-диметилпропілмочевині (ДМПМ) або ДМСО, бажано, НМП, при температурі від приблизно 50°C до приблизно 180°C, бажано, при приблизно 175°C. Зняття нітрогенового захисту, описане вище, дає бажану сполуку формули

IN.

Описані вище іодид, бромід або похідна солі діазонію можуть бути використані для одержання різних інших замісників, наприклад арильних, ацетиленових і вінільних, а також відповідних карбонільних естерів і амідів, відомими реакціями сполучення Гека, Сузукі і Штілле і карбонілюванням Гека, каталізованими паладієм і нікелем. Зняття нітрогенового захисту з сполуки формули XXXV' дає сполуку формули IP.

Сполуки формули XXXV' можуть бути введені у реакцію з ацильною групою формули $R^{13}COCl$ або $(R^{13}CO)_2O$ у спосіб, описаний вище, з подальшим зняттям нітрогенового захисту, що дає сполуку формули IQ. Подібним чином обробка захищеного аміну сполукою формули $R^{13}SO_2X$ (де X - хлор або бром) з подальшим зняттям нітрогенового захисту дає відповідну сульфонамідну похідну.

Інші придатні захисні аміногрупи, які, як варіант, можуть бути використані у описаних процедурах, включають $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO(C_1-C_6)алкіл$ і $-COOCH_2C_6H_5$. За умов, визначених тут, ці групи зберігають стабільність і можуть видалені методами, описаними у вже згаданій роботі Green, "Protective Groups in Organic Synthesis (Захисні групи у органічному синтезі)".

Сполуки формули I, у яких R^1 не є гідрогеном, можна приготувати, як описано вище, наприклад, утворенням кільця відновлювальним амінуванням, яке дає сполуку XXIV (Схема 3, де R^1 - бензил), а також за процедурою, описаною нижче. Сполуки формули I, у яких R^1 є гідрогеном, можна перетворити у відповідні сполуки формули I, у яких R^1 не є гідрогеном, обробкою еквівалентною кількістю альдегіду (R^1CHO) або кетону (R^1R^1CO , де обидва R^1 є однаковими або різними) і відновлюючим агентом, бажано гібридним, наприклад, тріацетоксиборгібридом або ціаноборгібридом натрію у розчиннику, наприклад, метиленхлориді, ТГФ або діоксані. У деяких випадках для прискорення реакції додають кислоту, звичайно оцтову. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі протягом приблизно від 0,5 до 24 год. Такі методи описано у J. Org. Chem., 1996, 61, 3849.

Сполуки формули I, у яких R^1 не є гідрогеном, можна приготувати, уводячи сполуки формули i, у яких R^1 - гідроген, у реакцію алкілювання, використовуючи відомі процедури. Наприклад, сполуку у якій R^1 - гідроген, обробляють еквівалентною або надлишковою кількістю R^1X , де R^1 не є гідрогеном, а X - галоген, бажано, бром або іод, або О-сульфатний естер сполуки R^1OH . Цю реакцію звичайно проводять з чистими реагентами або у полярному розчиннику, наприклад, воді, ДМФ або ДМСО, звичайно у присутності основи, наприклад, карбонату лужного металу, при температурі приблизно 20-120°C, бажано приблизно 100°C, протягом приблизно від 0,1 до 24 год.

Сполуки формули i, у яких R^1 не є гідрогеном, можна також приготувати перетворенням відповідних сполук формули I, у яких R^1 - гідроген у аміді, уводячи їх у реакцію з сполукою формули $R^1C(=O)X$, у якій X визначено вище, згідно з способами, добре відомими фахівцям, з подальшим відновленням одержаного аміді гібридом бору або літійалюмінію. Відновлення звичайно проводять у етеровому розчиннику, наприклад, етиловому етері або ТГФ при температурі від приблизно 20°C до приблизно 70°C протягом приблизно 1-20 год., що дає бажаний амін.

Реакції, ілюстровані Схемами 1-13, не є чутливими до тиску (якщо не зумовлено інше). Прийнятними є тиски від приблизно 0,5 ат до приблизно 5 ат, бажано 1 ат, який є найзручнішим.

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі (або, інакше, "активні сполуки") можна вводити орально, трансдермально (наприклад, накладкою), через ніс, під'язично, ректально, парентерально або локально, бажано, трансдермально і орально. Бажано вводити ці сполуки денними дозами від приблизно 0,25 до приблизно 1500мг, більш бажано, від приблизно 0,25 до приблизно 300мг одноразово або у кілька прийомів, хоча є припустимими відхилення, які залежать від маси і стану пацієнта і способу введення. Найбільш бажаними є денні дози від приблизно 0,01мг до приблизно 10мг на кг маси тіла, хоча можуть виявитись необхідними відхилення, що залежать від маси і стану пацієнта і індивідуальної реакції на медикамент, від типу обраної фармацевтичної композиції, тривалості лікування і інтервалу між введеннями. У деяких випадках найбільш придатними можуть виявитись дози нижче нижньої межі або вище найвищою межі без будь-яких шкідливих побічних явищ за умови розділення цих великих доз на кілька менших протягом дня.

Активні сполуки можна вводити одні або у сполученні з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами будь-яким з зазначених вище шляхів. Зокрема, активні сполуки можна вводити у вигляді багатьох дозованих форм разом з інертними фармацевтично прийнятними носіями, наприклад, у формі таблеток, капсул, трансдермальних накладок, пастилок, мазей, твердих цукерок, порошків, уприскувань, кремів, супозиторіїв, мармеладів, желе, паст, лосьйонів, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів тощо. Такими носіями можуть бути тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні середовища і різні нетоксичні органічні розчинники, а фармацевтичним композиціям для орального введення може бути наданий солодкий і/або інший смак. Взагалі, вміст активних сполук у таких дозованих формах становить від приблизно 5,0% до приблизно 70% за масою.

Для орального введення можна використовувати таблетки з різними наповнювачами, наприклад, мікрокристалічною целюлозою, цитратом натрію, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію і гліцином разом з різними розпушувачами, наприклад, крохмалем (бажано, кукурудзяним, картопляним або тапіоковим), альгіновою кислотою і деякими комплексними силікатами, і разом з гранулюючими зв'язуючими, наприклад, полівінілпіролідом, сахарозою, желатином і гуміарабіком. Крім того, у таблетках можуть використовуватись змащувач, наприклад, стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції такого ж типу можна використовувати як наповнювачі желатинових капсул; бажаними речовинами у цьому випадку можуть бути

лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи. Якщо бажаними для орального введення є водні суспензії і/або еліксири, активний інгредієнт можна сполучати з різними підсолоджувачами або модифікаторами смаку, забарвлювачами і, якщо необхідно, емульгуючими і/або суспендуєчими агентами разом з розріджувачами, наприклад, водою, етанолом, пропіленгліколем, гліцерином і різними їх комбінаціями.

Для парентерального введення можна використовувати розчин активної сполуки у кунжутній або арахісовій олії або у водному пропіленгліколі. Водні розчини мають бути, якщо потрібно, належним чином буферовані (бажано, до pH вище 8), а водні розріджувачі ізотонізовані. Такі водні розчини можуть бути використані для внутрішньовенних ін'єкцій. Розчини у олії можна вводити внутрішньосуглобною, внутрішньом'язовою і підшкірною ін'єкцією. Для приготування таких розчинів у стерильних умовах можуть бути застосовані добре відомі стандартні фармацевтичні процедури. Активні сполуки можна також вводити локально у формі кремів, желе, паст, мазей тощо, згідно з стандартною фармацевтичною практикою.

Біологічні випробування

Ефективність активних компонентів щодо інгібування зв'язування нікотину з специфічними сайтами рецепторів, визначалась згідно з модифікацією процедури, запропонованої у роботах Lippiello P.M. and Femandes K.G. (The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, 1996) і Anderson D.J. and Americ S.P. (Nicotinic Receptor Binding of 3H-Cystisine, 3H-Nicotine and 3H-Methylcarbamylcholine in Rat Brain, European J. Pharm, 253, 261-67, 1994).

Процедура

Самців щурів лінії Sprague-Dawley (200-300г) від Charles River витримували групами у підвісних клітках з нержавіючого сталевих дроту при 12/12-годинному циклі світло/темрява (світло від 7 ранку до 7 вечора). Вони одержували стандартну їжу Purina Rat Chow і воду без обмеження.

Щури були вбиті обезголовлюванням, мозки були видалені негайно і з тканини мозку були приготовлені мембрани згідно з модифікованою методикою Lippiello and Femandes (Molec. Pharmacol., 29, 448-454, 1986). Мозки були видалені цілком, промиті льодяним буфером і 30 с Буфер складався з 50мМ Екші HCl з pH 7,5 при кімнатній температурі. Гомогенат був підданий осадженню центрифугуванням (10хвил., 50000 д, 0-4°C). Надосадну рідину зливали і мембрани обережно суспендували з Polytron і центрифугували (10хвил., 50000g, 0-4°C). Після другого центрифугування мембрани були повторно суспендовані у аналітичному буфері при концентрації 1,0г/100мл. Склад стандартного аналітичного буфера: 50мМ Tris HCl, 120мМ NaCl, 5мМ KCl, 2мМ MgCl₂, pH 7,4 при кімнатній температурі.

Регулярні тести були виконані у тестових трубках з боросилікатного скла. Тестова суміш звичайно містила 0,9мг протеїну мембрани у фінальному інкубаційному об'ємі 1,0мл. Були приготовлені 3 групи таких трубок, кожна трубка у групі містила 50мл носія, нейтральної речовини або розчину випробуваної речовини. До кожної з трубок додали 200мл [³H]-нікотину у аналітичному буфері і потім 750мл суспензії мембрани. Кінцева концентрація нікотину у кожній трубці становила 0,9нМ. Кінцева концентрація цитизину у нейтральному розчині становила 1мкМ. Носій складався з деіонізованої води, що містила 30мл 1N оцтової кислоти на 50мл води. Сполуки, що проходили тестування, і цитизин були розчинені у носії. Тести ініціювались віхровим перемішуванням після додання до трубки суспензії мембрани. Зразки були піддані інкубації при 0-4°C у охолодженій водній ванні з струшуванням, інкубація була припинена швидким фільтруванням під вакуумом через скловолоконні фільтри Whatman GF/B™ з використанням багаторазового збирача тканини Brandel™. Після початкового фільтрування тестової суміші, фільтри були двічі промиті льодяним аналітичним буфером (5м кожний). Фільтри були розміщені у лічильних колбах і енергійно змішані з 20мл Ready Safe™ (Beckman) перед квантуванням радіоактивності. Підрахунок у зразках виконували рідинним сцинтиляційним лічильником LKB Wallach Rackbeta™ з рівнем ефективності 40-50%. Усі експерименти виконували тричі.

Обчислення

Специфічне зв'язування (C) з мембраною є різницею між повним зв'язуванням у зразках з одним носієм і неспецифічним зв'язуванням (A) з мембраною у зразках з мембраною і цитизиним (B), тобто

Специфічне зв'язування = (C) - (B).

Специфічне зв'язування (E) у присутності сполуки, що проходить тестування, є різницею між повним зв'язуванням (D) у присутності сполуки, що проходить тестування, і неспецифічним зв'язуванням (B), тобто (E) = (D) - (B).

Інгібування(%) = $(1 - ((E)/(C))) \times 100$

У цих випробуваннях для сполук винаходу було одержане значення індикатора ефективності IE₅₀ менше 10мкМ.

Далі наведено приклади, що ілюструють винахід, не обмежуючи його.

Приклад 1. Гідрохлорид 5,6-дифтор-11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2,4,6-трієну

А) Циклопент-3-еніл-(2,2-дифтор-6-метоксифеніл)метанол (щодо металювання див. Приклад 6А. Циклопент-3-енкарбонову кислоту одержують відновленням гібридом літій-алюмінію метоксиметиламіду, приготування якого описано у Прикладі 2А. Умови відновлення - див. Garigipati R.S.; Tschaen D.M.; Weinreb S. M.; J. Amer. Chem. Soc, 1990, 112, 3475-3482.

1,2-дифтор-4-метоксibenзол (10г, 69,4ммоль) перемішують у безводному ТГФ (80мл) у сухій 250 мл-вій тригорлій колбі (ТГК) при -78°C під нітрогеном і додають n-бутиллітій (28мл, 2,5М розчин у гексані, 70ммоль) протягом 5хвил. З перемішуванням, при температурі нижче -70°C протягом 4,5год. додають розчин циклопент-3-енкарбалдегіду (5,7г, 69,4ммоль) у безводному ТГФ (30мл) через додавальну трубку уздовж стінки реакційної посудини, підтримуючи внутрішню температуру нижче -70°C. Після 1/2-годинного перемішування

реакційну суміш вливають у насичений водний розчин хлориду амонію (100мл), суміш перемішують і екстрагують етилєтером (2x50мл). Органічний шар промивають розсолем (50мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (6,64г, 40%). (ТШХ: гексани R_f 0,16).

¹H ЯМР (COCl₃) δ 7,01 (ddd, J=9,0Гц, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,72 (ddd, J=5,8,4,5,2,2Гц, 1H), 5,62 (ddd, J=5,8,4,5,2,2Гц, 1H), 4,79 (br d, J=9,5Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (br s, OH), 2,87 (m, 1H), 2,52 (AB m, 2H), 1,99 (AB m, 2H).

GCMS m/e 240 (M⁺).

В) 2-циклопент-3-енілметил-3,4-дифтор-1-метоксифенілбензол (див. Leeson P.D.; Emmett J.C; Shah V.P.; Showell G.A.; Novelli R.J. Med Chem., 1989, 32, 320-336).

Циклопент-3-енілметил-2,3-дифтор-1-метоксифеніл і тріетилсилан (3,38г, 29ммоль) перемішують у CH₂Cl₂ (40мл) при 0°C. До розчину додають трифтороцтову кислоту (17,3мл, 224ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год., концентрують до масла, яке розчиняють у гексані (100мл), промивають водою (2x50мл) і насиченом розчином бікарбонату натрію (50мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (3,67г, 59%). (ТШХ: гексани R_f 0,38).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,92 (ddd, J=9,3Гц, 1H), 6,49 (br d, J=9,3Гц, 1H), 5,66 (brs, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,72 (dd, J=7,5,2,0Гц, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,36 (AB m, 2H), 2,06 (AB dd, J=14,2,5,5Гц, 2H).

GCMS m/e 224 (M⁺).

С) 2-циклопент-3-енілметил-3,4-дифторфенол

2-циклопент-3-енілметил-3,4-дифтор-1-метоксифенілбензол (3,67г, 16,36ммоль) і n-Bu₄Ni (7,17г, 19,4ммоль) перемішують у сухому CH₂Cl₂ (50мл) при -78°C під нітрогеном (N₂), додають трихлорид бору (22мл, 1M розч. у CH₂Cl₂, 22ммоль) протягом 2хвил. Через 5хвил. розчин залишають досягти кімнатної температури (кт) і перемішують протягом 2 год. Реакцію гасять водою (100мл) і перемішують протягом ще 1 год. Шари відділяють і водний шар екстрагують метилєнхлоридом (2x30мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (2x50мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (50мл), сушать проведенням через ватний тампон, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (3,30г, 96%). (ТШХ: 50% етилацетат (ЕЮАс)/гексани R_f 0,70).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,65 (ddd, J=9,0Гц, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,68 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 2,71 (d, J=8,0Гц, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,39 (AB m, 2H), 2,09 (AB dd, J=14,0,5,4Гц, 2H).

GSMSm/e210(M⁺).

Д) 2-циклопент-3-енілметил-3,4-дифтор-феніловий естер трифторметансульфонової кислоти (див. Su T. M.; Sliwinski W.F.; Schleyer P. N R. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 5386)

2-циклопент-3-енілметил-3,4-дифторфенол (3,30г, 15,7ммоль) і піридин (2,49г, 31,5ммоль) перемішують у CH₂Cl₂ (50мл) при -78°C під N₂ і обробляють трифтор-метансульфовим ангідридом (6,20г, 22,0ммоль) краплями протягом 20хвил. Суміш залишають досягти кт і перемішують протягом 1/2 год. і потім вливають у 1N водний розчин HCl з струшуванням. Шари відділяють, водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (2x30мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (50мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (30мл), сушать проведенням через ватний тампон, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (4,34г, 81%). (ТШХ: 30%EtOAc/гексани R_f 0,60).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,13-7,03 (2H), 5,67 (brs, 2H), 2,82 (dd, J=7,5,2,0Гц, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,40 (dd, J=14,0,8,0Гц, 2H), 2,05 (dd, J=14,0,5,5Гц, 2H).

GCMS m/e 342 (M⁺).

Е) 5,6-дифтортрицикло [7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраєн

2-циклопент-3-енілметил-3,4-дифторфеніловий естер трифторметансульфонової кислоти (340мг, 0,99ммоль), розчиняють у ДМФ (5мл) у атмосфері N₂ і обробляють діізопропіламіном (0,26мл, 1,5ммоль), ацетатом натрію (981мг, 10,0ммоль) і три-о-толілфосфіном (12мг, 0,04ммоль). Суміш перемішують і дегазують (3 цикли вакуумування з очищенням N₂) і обробляють ацетатом паладію (5мг, 0,02ммоль). Через 20хвил. суміш гріють при 100°C протягом 18 год., охолоджують і вливають у розеол (50мл). Суміш екстрагують гексаном (4x25мл), об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, водою (10мл) і розсолем (10мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (110мг, 60%). (ТШХ: гексани R_f 0,58).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,80 (ddd, J=6,6,8,1,8,3Гц, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,17 (dd, J=5,5,2,8Гц, 1H), 5,77 (dd, J=5,5,2,8Гц, 1H), 3,29 (br s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,84 (AB dd, J=17,9,5,0Гц, 1H), 2,54 (AB d, J=17,9Гц, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,77 (d, J=10,5Гц, 1H).

GCMS m/e 192 (M⁺).

Ф) 5,6-дифтор-10,11-дигідрокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн

5,6-дифтортрицикло [7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраєн (714мг, 3,72ммоль) і N-метил-морфолін-N-oxide (553мг, 4,10ммоль) перемішують у ацетоні (20мл) і воді (3мл). Додають розчин тетраоксиду осмію (0,2мл, 2,5% (мас.) у t-бутанолі (t-BuOH), 0,02ммоль). Через 18 год. суміш концентрують до масла, розчиняють у мінімальній кількості CH₂Cl₂ і фільтрують через силікатну подушку (3x3мм) з елюентом 20%EtOAc/гексани, а компоненти, що містять фракції, концентрують до масла (850 мг, 100%). (ТШХ: 20% EtOAc/гексани R_f 0,37).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,88 (ddd, J=9,3,8,5,7,6Гц, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,01 (AB d, 2H), 3,06 (brs, 1H), 2,92 (AB dd, J=17,9,5,0Гц, 1H), 2,75 (br AB, J=17,9Гц, 1H), 2,44 (brs, 1H), 2,32 (2-OH), 2,26 (m, 1H), 1,50(d, J=7,8Гц, 1H).

GCMS m/e 226 (M⁺).

Г) 5,6-дифтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієнгідрохлорид

5,6-дифтор-10,11-дигідрокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн (840мг, 3,72ммоль) перемішують у етанолі (EtOH) (30мл) і воді (10мл) і додають розчин періодату натрію (NaIO₄) (810мг, 3,72ммоль) у воді (5мл). Утворену молочнобілу суспензію перемішують 15хвил., потім обробляють 37%-м водним гідроксидом амонію і гідроксидом паладію (360мг, 20%мас./С) і струшують у Н₂ під тиском 45 фунтів/кв. дюйм (310кПа). Через 18 год., суміш фільтрують через подушку Celite і промивають EtOH і сумішшю етанол/вода (3:1). Фільтрат концентрують до маслянистої твердої речовини, розчиняють у EtOAc (50мл) і промивають насиченим водним розчином карбонату натрію (2x20мл). Органічний шар сушать (Na₂SO₄), фільтрують, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (330мг, 42%). (ТШХ: 5%MeOH/CH₂Cl₂ R_f 0,36).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,92 (ddd, J=8,1,8,5,10,0Гц, 1H), 6,74 (m, 1H), 3,02-2,93 (4H), 2,83-2,71 (3H), 2,09 (brs, 1H), 1,98 (brd, J=12,5Гц, 1H), 1,82 (brd, J=12Гц, 1H).

GSMS m/e 209(M⁺), APCI MS m/e 209,8((M+1⁺)).

Продукт розчиняють у метанолі і обробляють 3М гідрохлоридною кислотою (HCl)/EtOAc (3ml). Суспензію концентрують, розчиняють у мінімальній кількості MeOH, насиченого Et₂O і перемішують 18год. і фільтруванням одержують білу тверду речовину (335мг, 86%). Точка плавл. 290-305°C.

Приклад 2. Гідрохлорид 11-бензил-6-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

А) Метоксиметиламід циклопент-3-енкарбонової кислоти (Приготування циклопент-3-енкарбонової кислоти: див. Depres J.-P.; Greene A.E. J. Org. Chem. 1984, 49, 928-931; більш сучасні: а) Nugent W.A.; Feldman J.; Calabrese J.C. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 8992-8998 і б) Marinez L. E.; Nugent W.A, Jacobsen E.N. J. Org. Chem., 1996, 61, 7963-7966. Одержання аміду: див. Nitz T. J.; Volkots D.L, Aldous D.J.; Oglesby R.C J. Org. Chem, 1994, 59, 5828-5832).

Циклопент-3-енкарбонову кислоту у CH₂Cl₂ (1л) порціями обробляють карбоніл-діімідазолом (100г, 617ммоль). Через 3/4 год. розчин обробляють N,O-диметилгідроксиламіном (60,8г, 623ммоль) і суміш перемішують 40 год. Реакцію гасять 1N водним розчином HCl (600мл), струшують і відділяють шари. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (2x100мл), об'єднані органічні шари промивають 1N водним розчином HCl (100мл), водою (2x150мл), 50% водного насиченого N₂CO₃/розсоллом (200мл) і сушать проведенням через ватний тампон. Фільтрат розводять EtOAc до 10%EtOAc/CH₂Cl₂ і фільтрують через силікатну подушку (10x10мм) з елюентом 10%EtOAc/CH₂Cl₂ до видалення забарвлення. Концентрування дає рідину (86г, 95%). (ТШХ: 10%EtOAc/CH₂Cl₂ R_f 0,56).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,64 (brs, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61 (m, 4H).

GSMS m/e 155 (M⁺).

В) Циклопент-3-еніл-(2,6-диметоксифеніл)метанон (див. Koft E. R.; Smith A. B. III, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 2659).

1,3-диметоксибензол (31,9г, 231ммоль) перемішують у безводному Et₂O (200мл) при 0°C під N₂ і обробляють n-бутиллітієм (92,5мл, розчин 2,5М у гексанах, 231ммоль) протягом 5хвил. Розчин витримують під зворотним холодильником протягом 4год., потім охолоджують до -78°C. Суспензію обробляють метоксиметиламідом циклопент-3-енкарбонової кислоти (35,9г, 231ммоль) краплями протягом 1 год., потім суміш перемішують протягом 18 год. (охолоджуюча ванна випаровується за ніч). Суміш вливають у 1N водний розчин HCl (200мл) і струшують. Шари розділяють і водний шар екстрагують Et₂O (2x100мл), органічний шар промивають водою (50мл) і насиченим водним розчином. NaHCO₃ (100мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують через силікатну подушку і концентрують до масла (52,6мг, 98%). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,25).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,24 (t, J=8,4Гц, 1H), 6,24 (d, J=8,4Гц, 2H), 5,63 (br s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,68 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,48 (m, 2H).

GSMS m/e 232 (M⁺).

С) циклопент-3-еніл-(2-гідрокси-6-метоксифеніл)метанон (див. Nagaoka H.; Schmid G.; No H.; Kishi Y. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 899)

Циклопент-3-еніл-(2,6-диметоксифеніл)метанон (52,6г, 226ммоль) перемішують у CH₂Cl₂ (200мл) при -78°C під N₂ і обробляють трихлоридом бору (273мл, 1М розчин у CH₂Cl₂, 273ммоль) протягом 30хвил. Суміш залишають досягти кімнатної температури і обробляють додатковим трихлоридом бору (41,0мл, розчин 1М у CH₂Cl₂, 41,0ммоль). Після 20-хвилинного перемішування суміш повільно вливають у воду (300мл) і перемішують 30хвил. Шари відділяють і водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (2x50мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (3x100мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл), сушать проведенням через ватний тампон і фільтрують через силікатну подушку для видалення забарвлення. Концентрування дає янтарне масло (46,0г, 93%). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,50).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,32 (t, J=8,5Гц, 1H), 6,57 (dd, J=8,5,1,0 Гц, 1H), 6,38 (dd, J=8,5,1,0Гц, 1H), 5,66 (brs, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,80-2,63 (4H).

GSMSm/e218(M⁺).

Д) 2-(циклопент-3-енкарбоніл)-3-метоксифеніловий естер трифторметансульфонової кислоти

Циклопент-3-еніл-(2-гідрокси-6-метоксифеніл)метанон (45,0г, 206ммоль) і піридин (36,0г, 453ммоль) перемішують у CH₂Cl₂ (250мл) при -78°C під N₂ і до розчину краплями додають трифторметансульфоновий ангідрид (75,7г, 268ммоль) у CH₂Cl₂ (100мл) протягом 1/2 год. Суміш залишають досягти кімнатної температури, перемішують 1 год., потім вливають у 1N водний розчин HCl (250мл). Суміш струшують, шари відділяють, і

органічний шар промивають 1N водним розчином HCl (3x150мл), водою (2x100мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл) і розсоллом (100мл). Органічний шар сушать проведенням через ватний тампон і концентрують до масла, яке хроматографують через силікагель з елюентом 10%EtOAc/гексани і після концентрування одержують масло (62,5г, 87%). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,14).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,41 (t, J=8,5Гц, 1H), 6,95 (dd, J=8,5,1,0Гц, 2H), 5,64 (br s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,57 (m, 2H).

GSMS m/e 350 (M⁺).

Е) 6-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен-8-он (див. Heck R. F., Org. React (N.Y.) 1982, 27, 345; Cabri W.; Candiani I. Ace. Chem. Res., 1995, 28, 2-7).

2-(циклопент-3-енкарбоніл)-3-метоксифеніловий естер трифторметансульфонові кислоти (45,0г, 129ммоль) розчиняють у ДМФ (100мл) у атмосфері N₂ і обробляють тріетиламіном (19,5г, 193ммоль), ацетатом калію (1,89г, 19,0ммоль) і 1,3-біс(дифеніл-фосфіно)пропаном (5,30г, 12,9ммоль). Суміш перемішують і дегазують (3 цикли вакуумування/очищення нітрогеном), потім обробляють ацетатом паладію (1,16г, 5,14ммоль). Через 20хвил. суміш підігрівують до 130°C і витримують 1 год., охолоджують і вливають у розеол, після чого екстрагують EtOAc (4x100мл) і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл), водою (100мл), і розсоллом (100мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють до масла (55г). Масло хроматографують на силікагелі і одержують білу тверду речовину (12,0г, 47%). (ТШХ: 25%EtOAc/гексани R_f 0,27).

¹H ЯМР (COCl₂) δ 7,29 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,63 (dd, J=5,0,3,0Гц, 1H), 6,15 (dd, J=5,0,3,0Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (br s, 1H), 3,39 (brs, 1H), 2,56 (AB m, 2H).

¹³C ЯМР 195,38, 161,61, 149,82, 143,47, 133,77, 131,84, 131,80, 117,51, 111,46, 57,63, 55,96,47,63,47,51

GSMS m/e 200 (M⁺). Точка пл. 135-136°C.

Ф) 6-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен (див. Pieser and Fieser, Reagents for Organic Syn sis, (N.Y.), 1967, /, p.435)

6-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен-8-он (3,0г, 15ммоль) і розпилений КОН (5,05г, 90ммоль) гріють у етиленгліколі (40мл) до розчинення. Суміш охолоджують до кімнатної температури, обробляють гідразингідратом (3,0г, 60ммоль) і гріють під зворотним холодильником 2 год. Зворотний холодильник замінюють дистильатором, від 120-190°C збирають дистильати, які розводять водою (100мл) і екстрагують EtOAc (4x40мл). Органічний шар промивають водою (4x30мл) і розсоллом (25мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують до масла (2,68г, 96%). (ТШХ: 50%EtOAc/гексани R_f 0,67).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,18 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,32 (dd, J=5,0,3,0Гц, 1H), 5,93 (dd, J=5,0,3,0Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (dd, J=5,0,1,5Гц, 1H), 3,11 (brs, 1H), 2,88 (AB dd, J=17,0,5,0Гц, 1H), 2,58 (AB d, J=17,0Гц, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,96 (d, J=9,5Гц, 1H).

Г) 6-метокси-10,11-дигідрокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен

6-метокситрицикло [7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен (1,5г, 8,19ммоль) і N-оксид N-метилморфоліну (1,06г, 9,03ммоль) перемішують у ацетоні (20мл) і воді (0,16мл) і додають розчин тетраоксиду осмію (0,2мл, 2,5%-й (мас.) розчин у t-бутанолі, 0,02ммоль). Через 2 год. суміш розводять EtOAc (5 мл) і промивають 10%-м водним розчином NaHSO₃ (30мл), водою (2x30мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (30мл) і розсоллом (30мл). Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють до масла (1,79г, 99%). (ТШХ: 50%EtOAc/гексани R_f 0,20).

Н) Гідрохлорид 11-бензил-8-метокси-11-азатрицикло[7.3.1,0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (щодо оксидуючого розщеплення Pb(OAc)₄ див. Fieser and Fieser, Reagents for Organic Syn sis, (N.Y.) 1967, /, p. 549, щодо відновлювального амінування див. Abdel-Magid et. al., J. Org. Chem., 1996, 61, 3849; Mazzocchi et al., J. Med. Chem., 1979, 22, 455)

1-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-5,8-метанбензоциклопентен-6,7-діол (2,40г, 11,0ммоль) перемішують при 0°C у CH₂Cl₂ і обробляють Pb(OAc)₄ (5,08г, 11,5ммоль). Через 2 год. суміш фільтрують через подушку Celite і промивають CH₂Cl₂ (10мл). З перемішуванням до фільтрату додають оцтову кислоту (AcOH) (1,97г, 33,0ммоль) і бензиламін (1,23г, 11,5ммоль). Через 15хвил. суміш обробляють тріацетогідридом (6,94г, 33,0ммоль) і перемішують протягом 18 год., після чого вливають у насичений водний розчин NaHCO₃ (100мл) і перемішують протягом 1/2 год. Шари відділяють і екстрагують CH₂Cl₂ (2x50мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (2x50мл), водою (50мл), розсоллом (50мл), потім сушать проведенням через ватний тампон, концентрують і очищують хроматографією на силікагелі з елюентом 10%EtOAc/гексани, одержуючи масло (1,45г, 45%). (ТШХ: 25%EtOAc/гексани R_f 0,76).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,12 (m, 4H), 6,89 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41 (AB d, J=14,2Гц, 1H), 3,38 (AB d, J=14,2Гц, 1H), 2,87-2,70 (m, 5H), 2,36-2,23 (т, 3H), 1,85 (brAB d, J=12,1Гц, 1H), 1,77 (or AB d, J=12,1Гц, 1H). Це масло розчиняють у мінімальній кількості метанолу (MeOH), перемішують, і насичують Et₂O. Через 18 год. білу тверду речовину фільтрують.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,44 (m, 5H), 7,15 (1. J=8,0Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,0Гц, 1H), 4,27 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 4,15 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (br d, J=12,3Гц, 1H), 3,36-3,19 (гл, 4H), 2,98 (AB dd, J=18,7,7,2Гц, 1H), 2,85 (AB d, J=18,7Гц, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,00 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 1,87 (AB d, J= 13,0Гц, 1H). Точка пл. 210-212°C.

Приклад 3. Гідрохлорид 6-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Гідрохлорид 11-бензил-8-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (525мг, 1,64ммоль), формат амонію (2,07г, 32,0ммоль) і 10%-й гідрохлорид парадію на карбоні (Pd(OH)₂/C) (200мг) об'єднують у

MeOH (30мл) і витримують під зворотним холодильником 2год. Суміш фільтрують гарячою через Celite і фільтрат концентрують, потім азеотропують з MeOH (5х50мл) і одержують тверду речовину, і після її рекристалізації з MeOH/Et₂O одержують білу тверду речовину (306мг, 81%).

¹H ЯМР (вільна основа, CDCl₃) δ 7,15 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,34 (brd, J=13,0Гц, 1H), 3,11-3,02 (m, 4H), 2,94 (AB d, J=18,3Гц, 1H), 2,87 (AB dd, J=18,3,6,5Гц, 1H), 2,41 (brs, 1H), 1,91 (AB q, 2H).

GSMS m/e 203 (M⁺). Точка пл. 272-274°C.

Приклад 4. 11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-6-ол

Гідрохлорид 6-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (55мг, 0,23ммоль) вводять у зворотний холодильник у 48%-й водній гідробромидній кислоті (5мл). Через 1 год. розчин охолоджують і вливають у 1N водний розчин NaOH, коригований до pH 10 і продукт екстрагують EtOAc (3х40мл). Органічний шар промивають розсолем (50мл), сушать (MgSO₄) і концентрують до білої твердої речовини, яку рекристалізують з EtOAc/гексанів (5мг, 46%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,95 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,53 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,33 (brs, 1H), 1,90 (m, 2H). Точка пл. 106-108°C.

Приклад 5. Гідрохлорид 6-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

3-фторметоксибензол (15,8г, 125ммоль) перемішують при -78°C у безводному ТГФ (100мл) і обробляють n-бутиллітієм (50мл, 2,5М розчин у гексанах, 125ммоль; протягом 5хв. Після перемішування при температурі нижче -70°C протягом 4год. суміш обробляють метоксиметиламідом циклопент-3-енкарбонової кислоти (18,4г, 119ммоль) краплями протягом 1/4год., після чого перемішують при температурі нижче -70°C протягом 1 год. і потім залишають досягти кімнатної температури протягом 1 год. Суміш вливають у 1N водний розчин HCl (200мл) і струшують. Шари відділяють і водний шар екстрагують EtOAc (3х100мл). Органічний шар промивають водою, насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл) і розсолем (50мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують через силікатну пробку і концентрують до масла (21,0г, 76%). (ТШХ: 30%EtOAc/гексани R_f 0,43). GCMS m/e 220 (M⁺). Продукт перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладах 2C-G і 1Г. (ТШХ: 10%MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,20).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,24 (m, 1 H), 7,01 (m, 2H), 3,36 (d, J=13,0Гц, 1H), 3,33-3,10 (m, 5H), 2,90 (d, J=18,5Гц, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,13 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 1,97 (AB d, J=13,0Гц, 1H). Точка пл. 240-241°C.

Приклад 6. Гідрохлорид 11-бензил-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

А) Циклопент-3-еніл-(2,5-диметоксифеніл)метанон (щодо галогено-металевого обміну див. Partiam W.E; Bradsher C.K. Ace. Chem. Res., 1982,15, 300)

2-бром-1,4-диметоксибензол (42,2г, 195ммоль) перемішують у Et₂O (200мл) під N₂ при -78°C, осад розчиняють додаванням ТГФ (50мл) і до розчину додають n-бутиллітії (78мл, 2,5М розчин у гексанах, 195ммоль) протягом 10хв. Після 10-хвилинного перемішування жовтий розчин обробляють метоксиметиламідом циклопент-3-енкарбонової кислоти (29,15г, 188ммоль) у Et₂O (50мл) протягом 10хв., потім суміш, перемішують 18 год. (охолоджуюча рідина випаровується протягом ночі) і вливають у 10%-й водний розчин HCl (400мл) з струшуванням. Шари відділяють і водний шар екстрагують Et₂O (3х50мл). Органічний шар промивають водою (50мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл), сушать (Na₂SO₄) фільтрують через силікатний тампон і концентрують до масла (43,0г, 99%). (Окремо ТГФ заміщує Et₂O у наведеній вище реакції). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,39).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,16 (d, J=3,0Гц, 1H), 6,98 (dd, J=9,0,3,0Гц, 1H), 6,88 (d, J=9,0Гц, 1H), 5,64 (br s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,66 (m, 4H).

В) Циклопент-3-еніл-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)метанон

Циклопент-3-еніл-(2,5-диметоксифеніл)метанон (40,0г, 172ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як описано у Прикладі 2C, і одержують масло (39,5г, сире). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,50).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,21 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,93 (br d, J=9,0Гц, 1H), 5,69 (brs, 2H), 4,06 m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,76 (m, 4H). GCMS m/e 218 (M⁺).

С) 2-(циклопент-3-енкарбоніл)-4-метоксифеніловий естер трифторметансульфонової кислоти

Циклопент-3-еніл-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)метанон (39,5г сирого, 172ммоль) і піридин (28,7г, 362ммоль) перемішують у CH₂Cl₂ (300мл) при -78°C у N₂ і до розчину краплями додають трифторметансульфоновий ангідрид (63,8г, 226ммоль) у CH₂Cl₂ (100мл) протягом 1/2 год. Суміш залишають досягти кімнатної температури і перемішують 1 год., потім вливають у 1N водний розчин HCl (250мл) і струшують. Шари відділяють, і органічний шар промивають 1N водним розчином HCl (3х150мл), водою (2х100мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл) і розсолем (100мл). Органічний шар сушать проведенням через ватний тампон і концентрують до масла, яке хроматографують через силікагель з елюентом 10%EtOAc/гексани і після концентрування одержують масло (55,7г, 93% у 2 стадії).

GCMS m/e 350 (M⁺).

Д) 5-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраєн-8-он

2-(циклопент-3-енкарбоніл)-4-метоксифеніловий естер трифторметансульфонової кислоти розчиняють у ДМФ (100мл) у N₂ і обробляють діізопропілетиламіном (10,6г, 82,0ммоль), ацетатом калію (1,07г, 11,0ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфін)пропаном (2,25г, 5,46ммоль). Суміш перемішують і дегазують (3 цикли вакуумування з очищенням нітрогеном), потім обробляють ацетатом паладію (0,49г, 2,18ммоль). Після 20-хвилинного перемішування суміш гріють при 120°C 18 год., охолоджують і вливають у розеол (300мл), після чого екстрагують EtOAc (4х100мл), об'єднують органічні шари промивають насиченим водним розчином NaHCO₃

(100мл), водою (100мл), розсоллом (100мл), сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержує масло (10,4г, 95%) (елюент 7%EtOAc/гексани).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,41 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,0,2,8Гц, 1H), 6,72 (dd, J=5,2,3,0Гц, 1H), 6,06 (dd, J=5,2,3,2Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (dd, J=4,3,3,2 Гц, 1H), 3,44 (dd, J=5,0,3,4Гц, 1H), 2,65 (AB m, 1H), 2,56 (br AB d, J=10,5Гц, 1H),

¹³C ЯМР ((CDCl₃) 196,11, 158,87, 145,90, 140,34, 130,295, 129,94, 126,14, 119,42, 111,90, 55,61,55,48,49,08,45,97.

GCMS m/e 200 (M⁺).

Е) 5-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен

5-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен-8-он (9,41мг, 47ммоль) і розпилений гідроксид калію (6,17г, 110ммоль) гріють у етиленгліколі до розчинення (50мл), суміш охолоджують до кт, обробляють гідразингідратом (6мл, 190ммоль) і гріють під зворотним холодильником 2 год. Зворотний холодильник замінують дистилатором, дистилати від 120-190 збирають і розводять водою, після чого екстрагують EtOAc (4x40мл). Органічний шар промивають водою (4x30мл), розсоллом (25мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують до масла (8,2 г, 94%). (ТШХ: 25%EtOAc/гексани R_f 0,68).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,92 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,25 (dd, J=5,1,2,5Гц, 1H), 5,79 (dd, J=5,1,2,4Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,31 (br s, 1H), 3,01-2,94 (2H), 2,56 (d, J=16,5Гц, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (d, J=10,0Гц, 1H).

GCMS m/e 186 (M⁺).

Ф) 5-метокси-10,11-дигідротрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-трієн

5-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен (6,66г, 35,7ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 2Г і одержують масло (7,86г, 100%). (ТШХ: 10%MeOH/CH₂Cl₂ R_f 0,44).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,95 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,0,2,5Гц, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,77 (m, 3H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,69 (d, J=13,0Гц, 1H), 2,41 (ore, 1H), 2,33 (brs, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,52 (d, J=11,5Гц, 1H).

Г) Гідрохлорид 11-бензил-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

5-метокси-10,11-дигідротрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-трієн (18,0г, 79,0ммоль) перемішують при 0°C у CH₂Cl₂ (150мл) і обробляють тетраацетатом свинцю (35,0г, 79,0ммоль). Через 30хвил. суміш фільтрують через подушку Celite і промивають CH₂Cl₂ (50мл). З перемішуванням до фільтрату додають AcOH (23,7г, 395ммоль) і бензиламін (8,50г, 79,0ммоль). Через 15хвил. суміш обробляють NaBH(OAc)₃ (50,2г, 237ммоль) і перемішують протягом 18год., потім вливають у насичений водний розчин Na₂CO₃ (100мл), перемішують 1/2 год., шари відділяють і екстрагують CH₂Cl₂ (2x100мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином Na₂CO₃ (2x50мл), водою (50мл), і потім розсоллом (50мл), сушать проведенням через ватний тампон і концентрують до масла. Хроматографія на силікагелі з елюентом 5%EtOAc/гексани дає масло (9,48г, 41%). (ТШХ: 25%BOAc/гексани R_f 0,69).

¹H ЯМР (COCl₂) δ 7,15 (m, 3H), 6,92 (m, 3H), 6,71 (br s, 1H), 6,67 (dd, J=8,0,2,5Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,07 (AB dd, J=17,5,7,0Гц, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,79 (AB d, J=17,5Гц, 1H), 2,70 (br d, J=10,5Гц, 1H), 2,35 (dd, J=10,5,2,0Гц, 1H), 2,27 (dd, J=10,2,2,0Гц, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,86 (AB d, J=12,3Гц, 1H), 1,78 (AB d, J=12,3Гц, 1H).

GCMS m/e 293 (M⁺).

Цю сполуку розчиняють у надлишку 1N HCl MeOH і концентрують. Тверду речовину розчиняють у мінімальній кількості MeOH, перемішують і насичують Et₂O. Після 18-годинного перемішування білу тверду речовину фільтрують (900мг, 58%).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,40 (m, 5H), 7,00 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,28 (AB d, J=13,5Гц, 1H), 4,16 (AB d, J=13,5Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (brd, J=12,0Гц, 1H), 3,35-3,20 (m, 5H), 2,98 (AB d, J=18,4Гц, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,01 (AB d, J=12,0Гц, 1H), 1,89 (AB d, J= 12,0Гц, 1H). Точка пл. 233-234°C.

Приклад 7. Гідрохлорид 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

11-бензил-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (203мг, 0,62ммоль) вводять у зворотний холодильник у 48%-й HBr (5мл). Через 1 год. розчин охолоджують і вливають у водний розчин NH₄OH, pH коригують до 9 і продукт екстрагують EtOAc (3x40мл). Органічний шар промивають розсоллом (50мл), сушать (MgSO₄) і концентрують до масла. (ТШХ: 25%EtOAc/гексани (NH₃) R_f 0,37). Цю сполуку розчиняють у надлишку 1N HCl у MeOH і концентрують. Рекристалізація з MeOH/Et₂O дає тверду речовину (154мг, 80%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,42 (m, 5H), 6,90 (d, J=8,0Гц, 1H), 20 6,60 (m, 2H), 4,27 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 4,15 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 3,47 (d, J=12,2Гц, 1H), 3,33-3,15 (5H), 2,86 (d, J=18,0Гц, 1H), 2,52 (br s, 1H), 1,99 (AB d, J=12,5Гц, 1H), 1,88 (AB d, J=12,5Гц, 1H). Точка пл. 251-253°C.

Приклад 8. Гідрохлорид 5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Гідрохлорид 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (206мг, 0,63ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3, і одержують білу тверду речовину (122мг, 81%). (ТШХ: 10 %MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,48).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,08 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,76 (S, 3H), 3,31-3,12 (m, 6H), 2,98 (AB d, J=18,4Гц, 1H), 2,43 (br S, 1H), 2,10 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 1,94 (AB d, Js 13,0Гц, 1H).

GSMS m/e 203 (M⁺). Точка пл. 253,5-256°C.

Приклад 9. Гідрохлорид 11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-олу

Гідрохлорид 5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (187мг, 0,78ммоль) вносять під

зворотний холодильник у 48%-й НВг (5мл). Через 1 год. розчин охолоджують і вливають у водний розчин NH_4OH , рН доводять до приблизно 9 і продукт екстрагують EtOAc (3x40мл). Органічний шар промивають розсоллом (50мл), сушать (MgSO_4) і концентрують до твердої речовини. (ТШХ: 10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (NH_3) R_f 0,13). Цей продукт розчиняють у надлишку 1N HCl у MeOH і концентрують. Рекристалізація з $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ дає тверду речовину (70мг, 40%).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 6,99 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 6,63 (m, 2H), 3,48-3,11 (6H), 2,83 (d, $J=18,0\text{Гц}$, 1H), 2,42 (brs, 1H), 2,08 (AB d: $J=12,5\text{Гц}$, 1H), 1,93 (AB d, $J=12,5\text{Гц}$, 1H). Точка пл. 295-298°C.

Приклад 10. 11-бензил-5-диформетокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (див. Langlois B. R., J. Fluorine Chem., 1988, 41, 10, 247-262)

11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-ол (572мг, 2,05ммоль) перемішують у діоксані (5мл) і воді (1мл) під зворотним холодильником у балоні з фреоном. Додають краплями 3N KOH до рН 12. Поглинання початкового матеріалу спостерігають з допомогою ТШХ протягом 2 год., реакційну суміш охолоджують, розводять водою (40мл) і екстрагують EtOAc . Органічний шар промивають насиченим водним N_2CO_3 (25мл) і розсоллом (25мл), сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують до масла (620мг, 92%).

GCMS m/e 329 (M^+).

Приклад 11. Гідрохлорид 5-диформетокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

11-бензил-5-диформетокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (620мг, 1,88ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як описано у Прикладі 3. Сіль HCl одержують як у Прикладі 9 і одержують білий порошок (280мг, 54%).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,42 (m, 5H), 7,01 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,48 (t $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 3,37 (d, $J=13,0\text{Гц}$, 1H), 3,18-3,04 (6H), 2,39 (brs, 1H), 1,95 (brs, 2H).

GCMS m/e 239 (M^+). Точка пл. 230-234°C.

Приклад 12. Гідрохлорид 11-бензил-5-етокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-ол (208мг, 0,75ммоль), ethanol (69мг, 1,49ммоль) і трифенілфосфін (391мг, 1,49ммоль) перемішують у N_2 при 0°C у ТГФ (2,5мл). Додають краплями діетилазодикарбоксилат (259мг, 1,49ммоль). Через 18 год. реакційну суміш концентрують, розводять Et_2O (20мл) і екстрагують 1%-ю водною фосфорною кислотою (3x20мл). Об'єднані водні шари екстрагують Et_2O (10мл) і потім підлучують рН 10 1N розчином NaOH . Продукт екстрагують EtOAc (3x20мл) і об'єднані органічні шари промивають 1N розчином NaOH (20мл) і розсоллом (20мл), сушать (MgSO_4), фільтрують і випарюють до масла (170мг, 74%). (ТШХ: 17% EtOAc /гексани (NH_3) R_f 0,76).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,12 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 6,68 (br s, 1H), 6,63 (dd, $J=8,0,2,5\text{Гц}$, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,37 (br s, 2H), 3,03 (dd, $J=7,07\text{Гц}$, 1H), 2,82-2,68 (4H), 2,12 (2H), 2,12 (br s, 1H), 1,83 (AB d, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 1,75 (AB d, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 1,43 (t. $J=7,0\text{Гц}$, 3H).

GCMS m/e 307 (M^+).

Цю сполуку розчиняють у надлишку 1N HCl у MeOH і концентрують. Рекристалізація з $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ дає тверду речовину (185мг, 97%). Точка пл. 200-203°C.

Приклад 13. Гідрохлорид 5-етокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Гідрохлорид 11-бензил-5-етокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (160мг, ммоль), формат амонію (220мг, 3,49ммоль) і 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100мг) об'єднують у метанолі (5мл) і гріють під зворотним холодильником протягом 15хвил. Суміш охолоджують, фільтрують, концентрують, розводять насиченим водним розчином Na_2CO_3 і екстрагують EtOAc (3x20мл). Екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують до масла (94мг, 83%). (ТШХ: 50% EtOAc /гексани (NH_3) R_f 0,20).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,90 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,66 (2H), 3,97 (m, 2H), 3,08 (dd, $J=18,0,6,0\text{Гц}$, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,76-2,65 (3H), 1,96 (t, 2H), 1,88 (d, $J=11,0\text{Гц}$, 1H), 1,38 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 3H). Цю сполуку розчиняють у надлишку 1N HCl у MeOH і концентрують. Рекристалізація з $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ дає тверду речовину (74мг, 68%). Точка пл. 243-245°C.

Приклад 14. Гідрохлорид 5-ізопропокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-ол (208мг, 0,75ммоль) і ізопропіловий спирт (90мг, 1,49ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 12. (ТШХ проміжної бензилової сполуки: 17% EtOAc /гексани R_f 0,78).

GCMS m/e 321 (M^+). Зняття захисту і перетворення у сіль виконують, як у Прикладі 13, і одержують тверду речовину (83мг, 42% загально). (ТШХ: 50% EtOAc /гексани (NH_3) R_f 0,10).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,89 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,66 (2H), 4,51 (гп, 1H), 3,08 (dd, $J=18,0,6,5\text{Гц}$, 1H), 2,98 (t, 3H), 2,78-2,68 (3H), 1,96 (t, 2H), 1,87 (d, $J=11,0\text{Гц}$, 1H), 1,32 (t. $J=5,5\text{Гц}$, 6H). Точка пл. 211-213°C.

Приклад 15. Гідрохлорид 11-бензил-4-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

а) 2-циклопент-3-енілметил-5-метоксифенол (див. а) Nagata W.; Okada K.; Aold T. Synthesis, 1979, 365-368; б) Lau C. K.; Williams H. W. R.; Tardiff S.; Dufresne C.; Scheiget J.; Beianger P. C, Can. J. Cnem, 1989, 67,1384-):

3-метоксифенол (5,12г, 42,0ммоль), циклопент-3-енкарбальдегід (8,00г, 83,0ммоль), фенілборну кислоту (5,58г, 46ммоль) і 1,1,1-трихлороцтову кислоту (2,04г, 12,5ммоль) витримують під зворотним холодильником у бензолі (150мл) 18 год. (ТШХ: 5% CH_2Cl_2 /гексани R_f 0,47). Суміш концентрують до масла, яке перемішують при 0°C у CH_2Cl_2 (100мл) і обробляють тріетилсиланом (8,87г, 76,0ммоль) і потім трифтороцтовою кислотою (36,3г, 318ммоль), після чого перемішують протягом 1 год. і гріють під зворотним холодильником 24 год. Суміш

концентрують, розчиняють у CH_2Cl_2 (200мл) і промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (3х50мл). Об'єднані органічні шари сушать проведенням через ватний тампон, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержує масло (3,85г, 45%). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,35).

^1H ЯМР (COCl_3) δ 6,99 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,42 (dd, J=8,0,2,5Гц, 1H), 6,36 (d, J=2,5Гц, 1H), 5,67 (br s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H).

GCMS m/e 204 (M^+).

В) 2-циклопент-3-енілметил-5-метоксибеніловий естер трифторметансульфонової кислоти

2-циклопент-3-енілметил-5-метокси-фенол (3,85г, 19,0ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 1D. (ТШХ: 10% CH_2CH_2 /гексани R_f 0,52).

^1H ЯМР (COCl_3) δ 7,21 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,86 (dd, J=8,0,2,5Гц, 1H), 6,79 (d, J=2,5Гц, 1H), 5,67 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,70 (d, J=7,5Гц, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,03 (m, 2H).

С) 4-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен 2-циклопент-3-енілметил-5-метоксибеніловий естер трифторметансульфонової кислоти (2,00г, 5,95ммоль) розчиняють у ДМФ (10мл) у N_2 і обробляють тріетиламіном (0,91г, 8,92ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфін)пропаном (0,37г, 0,89ммоль). Суміш перемішують і дегазують (3 цикли вакууму з очищенням нітрогеном) і обробляють ацетатом паладію (93мг, 0,42ммоль). Після 20-хвилинного перемішування суміш гріють до 100°C протягом 18 год., охолоджують і вливають у розеол (30мл), потім суміш екстрагують EtOAc (4х10мл) і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (10мл), водою (10мл), розсоллом (10мл), потім сушать (MgSO_4), фільтрують і випарюють до масла. Масло хроматографують на силікагелі (2% CH_2Cl_2 /гексани) і одержують масло (1,05г, 95%). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,52).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,94 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,68 (dd, J=8,0,2,8Гц, 1H), 6,59 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,23 (dd, J=5,5,2,8Гц, 1H), 5,79 (dd, J=5,5,2,6Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,49 (d, J=15,5Гц, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (d, J=10,5Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) 156,94, 144,07, 138,95, 131,24, 131,21, 126,34, 111,73, 111,45, 55,22, 45,10,40,18,38,47,29,49.

GCMS m/e186(M^+).

D) Гідрохлорид 11-бензил-4-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

4-метокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-тетраен (1,0г, 5,37ммоль) перетворюють у 4-метокси-10,11-дигідрокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]додека-2(7),3,5,10-трієн (0,95г, 80%) (ТШХ: 50%EtOAc/ CH_2Cl_2 R_f 0,46) за процедурою Прикладу 2Г. Цей продукт перетворюють у бажану сполуку за процедурою Прикладу 2Н з подальшою рекристалізацією з Et_2O /гексани (650мг, 46%). (ТШХ: 50%EtOAc/ CH_2Cl_2 R_f 0,67).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,42 (m, 5H), 7,12 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,84 (dd, J=8,0,2,5Гц, 1H), 6,67 (d, J=2,5Гц, 1H), 4,27 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 4,17 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (br d, J=12,5Гц, 1H), 3,34-3,16 (т, 5H), 2,86 (AB d, J=18,0Гц, 1H), 2,55 (brs, 1H), 2,00 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 1,90 (AB d, J= 13,0Гц, 1H). Точка пл. 245-246°C.

Приклад 16. Гідрохлорид 4-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Гідрохлорид 11-бензил-4-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (525мг, 1,60ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3 і одержують білу тверду речовину (336мг, 88%). (ТШХ: 40%EtOAc/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,22).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,11 (d, J=8,5Гц, 1H), 6,82 (dd, J=8,5,2,5Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,5Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34-3,16 (m, 6H), 2,86 (AB d, J=17,7Гц, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,11 (AB d, J=13,5Гц, 1H), 1,94 (AB d, J=13,5Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) 158,47, 136,58, 130,15, 127,71, 114,11, 112,61, 54,32, 49,99, 49,47, 32,16, 31,97, 27,15, 25,70. Точка пл. 259-261°C.

Приклад 17. 11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-4-ол

Гідрохлорид 4-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (120мг, 0,50ммоль) вносять у зворотний холодильник у 48%-й HBr (2мл). Через 1 год. розчин охолоджують і вливають у 1N водний розчин NaOH , доводять рН до 10 і продукт екстрагують EtOAc (3х40мл). Органічний шар промивають розсоллом (50мл), сушать (MgSO_4) і концентрують до білої твердої речовини, яку рекристалізують з Et_2O /гексани (40мг, 42%). (ТШХ: 50%EtOAc/ CH_2Cl_2 R_f 0,15).

^1H ЯМР (COCl_3) δ 6,96 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,0,2,5Гц, 1H), 6,46 (d, J=2,5Гц, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,03 (dd, J=17,0,6,0Гц, 1H), 2,95 (m, 2H, NH), 2,73 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (AB d, J=12,5Гц, 1H). Точка пл. 215-217°C.

Приклад 18. Гідрохлорид 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Цю сполуку одержують з фенолу за процедурою Прикладу 15. (ТШХ: 10%EtOAc/гексани (NH_3) R_f 0,76).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,42 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (t, J=7,5Гц, 1H), 7,10 (ft, J=7,5Гц, 1H), 4,28 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 4,18 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 3,51 (d, J=12,8Гц, 1H), 3,36 (d, J=13,2Гц, 1H), 3,34,3,23 (т, 4H), 2,95 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,58 (т, 1H), 2,03 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 1,92 (AB d, J=13,0Гц, 1H). Точка пл. 125-127°C.

Приклад 19. Гідрохлорид 11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Гідрохлорид 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (150мг, 0,50ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3. (ТШХ: 20%EtOAc/гексани (NH_3) R_f 0,20).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,26-7,17 (m, 4H), 3,37-3,18 (гл, 6H), 2,92 (d, J=18,2Гц, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,13 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 1,97 (AB d, J=13,0Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 136,08, 135,67, 129,43, 128,78, 127,30, 126,42, 49,90, 49,05, 32,6, 31,86, 27,15, 25,60. Точка пл. 227-228°C.

Приклад 20. Гідрохлорид 4-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

А) 1-(11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-11-іл)-2,2,2-трифторетанон

11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (1,22г, 7,08ммоль) перемішують при 0°C у CH_2Cl_2 (10мл) і обробляють тріетиламіном (0,94мл, 10,6ммоль) і потім TFAA (1,90мл, 14,2ммоль). Через приблизно 1 год. розчин вливають у 0,5N HCl (200мл), шари відділяють, водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (3х50мл) і об'єднані органічні шари промивають 0,5 N HCl (50мл), водою (2х50мл) і насиченим водним розчином NaHCO_3 (50мл). Розчин сушать проведенням через ватний тампон, потім розводять 3%-м (приблизно) VOAc і фільтрують через 2-дюймову (51мм) силікатну подушку, з елюентом (3%(приблизно) EtOAc) / CH_2Cl_2 . Концентрація дає прозоре масло (1,90г, 99%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,15-7,02 (4H), 4,67 (d, $J=13,0\text{Гц}$, 1/2H), 4,42 (d, $J=13,0\text{Гц}$, 1/2H), 4,03 (d, $J=13,0\text{Гц}$, 1/2H), 3,81 (d, $J=13,0\text{Гц}$, 1/2H), 3,44 (d, $J=13,0\text{Гц}$, 1H), 3,29-2,99 (3H), (d, $J=18,0\text{Гц}$, 1H), 2,37 (brs, 1/2H), 2,30 (brs, 1/2H), 2,04 (AB d, 2H).

GCMS m/e 269 (M^+).

В) Гідрохлорид нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Цю сполуку одержують за процедурою, наведеною у Coon et al., J. Org. Chem., 1973, 25, 4243. До розчину трифторметансульфонові кислоти (0,94мл, 10,6ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) з перемішуванням при 0°C повільно додають нітратну кислоту (0,60мл, 14,1ммоль) і одержують білий осад. Через 10хв. суміш охолоджують до -78°C і обробляють 1-(11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-11-іл)-2,2,2-трифторетаном (1,9г, 7,06ммоль) у CH_2Cl_2 (15мл) краплями протягом 5хв., потім перемішують при -78°C 2 год., доводять протягом 1/2 год. до 0°C, після чого вливають у з перемішуванням у лід (50г). Шари відділяють і водний шар зворотно екстрагують CH_2Cl_2 (3х30мл), органічні шари об'єднують і промивають водою (35х30мл), потім насиченим водним розчином NaHCO_2 (20мл) і водою (20мл), сушать проведенням через ватний тампон і концентрують до жовтої твердої речовини (1,58г), яка містить чотири продукти (ТШХ). Тверду речовину суспендують у Et_2O і фільтруванням одержують тверду речовину (900мг, 41%). (ТШХ: 30% EtOAc /гексани, R_f 0,21). Фільтрат хроматографують на силікагелі з елюентом 30% EtOAc /гексани і одержують три продукти, R_f 0,32 (50мг, 2%), R_f 0,21 (як згадану вище тверду речовину) і R_f 0,13 (50мг, 2%).

GCMS m/e 314(M^+).

С) Гідрохлорид 4-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Використання ядерного ефекту Оверхойзера (ЯФО) дозволяє ідентифікувати первісний продукт (ТШХ 30% EtOAc /гексани, R_f 0,21) як 2,2,2-трифтор-1-(5-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-11-іл)етанон (4% ЯФО між Н-3 і Н-1). Цю тверду речовину (780мг, 2,48ммоль) перемішують MeOH (20мл) і обробляють Na_2CO_3 (650мг, 4,96ммоль) у воді (10мл). З перемішуванням суміш підігрівають до 70°C протягом 6 год., концентрують до твердої речовини, розводять водою і екстрагують CH_2Cl_2 (3х40мл). Продукт екстрагують у 1N водному розчині HCl (3х40мл), який був промитий VOAc , потім нейтралізують насиченим водним розчином Ba_2CO_3 до рН приблизно 10. Продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3х40мл), сушать проведенням через ватний тампон, концентрують до масла, яке розчиняють у MeOH і обробляють 3N HCl у EtOAc (4мл) і концентрують, потім розчиняють у мінімальній кількості CH_2Cl_2 . Розчин насичують гексанами і перемішують 18 год., продукт збирають фільтруванням (145мг, 23%).

^1H ЯМР (DMSO_{d-6}) δ 8,12 (d, $J=2,5\text{Гц}$, 1H), 8,09 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,50 (dd, $J=8,0,2,5\text{Гц}$, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,08 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,99 (d, $J=11,0\text{Гц}$, 1H).

GCMS m/e 218 (M^+). Точка пл. 215-220°C.

Приклад 21. Гідрохлорид 5-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Згаданий вище метазаміщений ізомер, 2,2,2-трифтор-1-(5-нітро-11-азатрицикло-[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-11-іл)етанон (ТШХ: 30% EtOAc /гексани, R_f 0,13) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 20С.

^1H ЯМР вільної основи (CDCl_3) δ 8,01 (d, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 7,95 (dd, $J=8,0,2,0\text{Гц}$, 1H), 7,17 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 3,16 (dd, $J=18,0,6,5\text{Гц}$, 1H), 3,10-2,97 (4H), 2,89 (d, $J=18,0\text{Гц}$, 1H), 2,79 (d, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,02 (d, $J=12,5\text{Гц}$, 1H), 1,88 (d, $J=12,5\text{Гц}$, 1H). Перетворення у сіль, як у Прикладі 20С дає тверду речовину. Точка пл. 245-255°C.

Приклад 22. Гідрохлорид 3-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Вищезгаданий ізолюваний ізомер, 2,2,2-трифтор-1-(5-нітро-11-азатрицикло-[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-11-іл)етанон (ТШХ 30% EtOAc /гексани, R_f 0,32) (50мг) перетворюють у бажану речовину, як у Прикладі 20С, і одержують 25мг (64%). Радіохімію цього нітроізомера можна визначити гетероядерною поліквантовою кореляцією (ГПКК) між С-3 і Н-1.

^1H ЯМР (DMSO_{d-6}) δ 7,80 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,53 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,45 (l, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 3,71-3,15 (m, 6H), 2,95 (d, $J=18,5\text{Гц}$, 1H), 2,40 (brs, 1H), 2,04 (d, $J=12,5\text{Гц}$, 1H), 1,70 (d, $J=12,5\text{Гц}$, 1H).

Приклад 23. Гідрохлорид 11-бензил-5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Бажану сполуку одержують з 2-бром-4-фтор-1-метоксибензолу, як у Прикладі 6.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,15 (m, 3H), 6,94-6,76 (m, 5H), 3,40 20 (AB d, 2H), 3,06 (dd, $J=17,5,7,0\text{Гц}$, 1H), 2,87-2,73 (3H), 2,69 (d, $J=10,5\text{Гц}$, 1H), 2,37 (d, $J=10,5\text{Гц}$, 1H), 2,28 (d, $J=10,5\text{Гц}$, 1H), 2,17 (brs, 1H), 1,83 (ABd, 2H).

GCMS m/e 281 (M⁺). Точка пл. 202-203°C.

Приклад 24. Гідрохлорид 5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

Гідрохлорид 11-бензил-5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну (310мг, 0,94ммоль) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3, і одержують білу тверду речовину (140мг, 65%).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,22 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 3,38-3,14 (6H), 2,93 (d, J=18,5Гц, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (AB d, J=13,0Гц, 1H), 1,94 (AB d, J=13,0Гц, 1H). Точка пл. 286-287°C.

Приклад 25. Гідрохлорид 5,7-діокса-14-азатетрацикло[10.3.1.0^{2,10}]гексадека-2(10),3,8-трієну

5-бром-6-метоксибензо[1,3]діоксол (див. Getahun Z.; Jurt L; Chu P.S.; Un C.M.; Hamel E.J. Mod. Chem., 1992, 35, 1058-1067) перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3 і Прикладі 6, і одержують білу тверду речовину" (110мг).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 6,65 (s, 2H), 5,88 (s, 2H), 3,33-3,12 (6H), 2,81 (d, J=18,0Гц, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,09 (AB d, J=12,5Гц, 1H), 1,90 (AB d, J= 12,5Гц, 1H).

GCMS m/e 217(M⁺).

APCI MS m/e 218,1 ((M + 1)⁺). Точка пл. 241-243°C.

Приклад 26. 11-бензил-6-бром-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн

11-бензил-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (3,00г, 10,2ммоль) перемішують при 0°C у CH₂Cl₂ (10мл) і АсОН (5мл) і обробляють бромом (3,21г, 20ммоль) у CH₂Cl₂ і АсОН (5мл). Через 18 год. реакцію гасять 20%-м водним розчином NaHSO₃ (100мл), продукт екстрагують CH₂Cl₂ (3x40мл) і промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (3x50мл). Об'єднані органічні шари сушать проведенням через ватний тампон, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (1,05г, 28%). (ТШХ: 30%EtOAc/гексани R_f 0,48).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,13 (m, 3H), 6,91 (m, 3H), 6,68 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,86-2,79 (4H), 2,67 (br d, J=9,0Гц, 1H), 2,31 (br s, 1H), 2,28 (br s, 1H), 2,22 (br s, 1H), 1,78 (AB d, J=13,0Гц, 2H).

GCMS m/e 373,371 (M⁺).

Приклад 27. 11-бензил-6-гідрокси-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн

11-бензил-6-бром-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (1,05г, 2,70ммоль) перемішують при -78°C у безводному ТГФ (10мл) і обробляють n-бутиллітієм (1,08мл, 2,5М розчин у гексанах, 2,70ммоль) краплями протягом 1хвил. Через 10хвил. додають борат тріізопропілу (559мг, 2,97ммоль) і суміш залишають досягти кімнатної температури. Реакцію гасять насиченим водним розчином NaHCO₃ (50мл), продукт екстрагують EtOAc (3x20мл), органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють, одержуючи масло (640мг, 67%). (ТШХ: 30%EtOAc/гексани R_f 0,18). Цей продукт (640мг, 1,81ммоль) перемішують у ТГФ (10мл) з 30%-м водним пероксидом гідрогену (205мг, 1,81ммоль). Через 18 год. реакцію гасять 20%-м водним розчином NaHSO₃ (10мл), суміш розводять насиченим водним розчином NaHCO₃ (50мл) і екстрагують CH₂Cl₂ (3x40мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (3x50мл), сушать проведенням через ватний тампон, концентрують і хроматографують на силікагелі, одержуючи масло (360мг, 64%). (ТШХ: 40%EtOAc/гексани R_f 0,44).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,14 (3H), 6,95 (2H), 6,67 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,52 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,40 (AB d, 2H), 3,5 2,88-2,63 (5H), 2,34-2,22 (3H), 1,79 (AB d, 2H).

GCMS m/e 309 (M⁺).

Приклад 28. Гідрохлорид 6-гідрокси-5-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

11-бензил-6-гідрокси-6-метокси-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (58мг, 0,18ммоль) перетворюють у бажану сполуку за процедурою, описаною у Прикладі 3 з подальшим перетворенням у сіль згідно з Прикладом 9 і одержують білу тверду речовину (15мг, 32%). (ТШХ: 10%MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,26).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 6,84 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,29 (3H), 3,13 (m, 2H), 3,00 (dd, J=18,0,6,0Гц, 1H), 2,85 (d, J=18,0Гц, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,09 (AB d, J=12,5Гц, 1H), 1,82 (AB d, J=12,5Гц, 1H). Точка пл. 285-290°C.

Приклад 29. 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іловий естер трифторметансульфонові кислоти

11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-ол перетворюють у бажану сполуку (1,18г, 94%), яку Прикладі 10. (ТШХ: 30%EtOAc/гексани R_f 0,47).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,10 (3H), 6,97 (3H), 6,78 (2H), 3,40 (AB d, J=14,0Гц, 1H), 3,30 (AB d, J=14,0Гц, 1H), 3,05 (AB dd, J=17,5,7,0Гц, 1H), 2,89-2,79 (3H), 2,62 (d, J=10,0Гц, 1H), 2,40 (d, J=10,5Гц, 1H), 2,28 (d, J=12,0Гц, 1H), 2,17 (brs, 1H), 1,83 (AB d, 2H).

APCI MS m/e 412,1 [(M + 1)⁺].

Приклад 30. Гідрохлорид 5-(4-трифторметилфеніл)-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

А) 11-бензил-5-(4-трифторметилфеніл)-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн (див. Miyauga N.; Suzuki A., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483)

11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іловий естер трифторметансульфонові кислоти (258мг, 0,63ммоль), ацетат калію (493мг, 5,02ммоль) і 4-трифторметилфенілборну кислоту (141мг, 0,94ммоль) об'єднують у EtOH/H₂O (10:1, 5мл). Суміш дегазують (3 цикли вакууму з очищенням нітрогеном), обробляють тетракс(трифенілфосфін)паладієм(0) (36,0мг, 0,032ммоль) і підігрівають до 90°C протягом 18 год. Далі

реакційну суміш охолоджують, розводять водою і екстрагують Et₂O (3x50мл). Органічний шар промивають розсоллом (50мл), сушать (MgSO₄, фільтрують і концентрують, одержуючи масло (60мг, 23%). (ТШХ: гексани R_f 0,16).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,73 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,38 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,0,2,0Гц, 1H), 7,10 (4H), 6,88 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,14 (dd, J=17,5, 7,0Гц, 1H), 2,94-2,87 (3H), 2,76 (d, J=10,5Гц, 1H), 2,40 (dd, J=10,5,2,0Гц, 1H), 2,33 (dd, J=10,5,2,0Гц, 1H), 2,22 (brs, 1H), 1,91 (ABd, J=12,5Гц, 1H), 1,83 (AB d, J=12,5Гц, 1H).

GCMS m/e 407 (M)⁺.

В) Гідрохлорид 5-(4-трифторметил феніл)-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну 11-бензил-5-(4-трифторметилфеніл)-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3. (ТШХ: 50%EtOAc/гексани R_f 0,81).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,62 (m, 4H), 7,15-6,98 (3H) 3,50-2,97 (6H), 2,92 (d, J=18,0Гц, 1H), 2,38 (brs, 1H), 2,02 (ABd,2H).

Приклад 31. Гідрохлорид 5-(4-метоксифеніл)-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іловий естер трифторметан-сульфонової кислоти і 4-метоксифенілборну кислоту перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 30.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,57 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,42 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,38 (dd, J'8,0,2,0Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,0Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,48-3,08 (6H), 2,95 (d, J=18,0Гц, 1H), 2,30 (br s, 1H), 2,10 (AB d, J=11,5Гц, 1H),1,97(AB d, J=11,5Гц, 1H).

Приклад 32. Гідрохлорид метилового естеру 11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-карбонової кислоти (див. Dolle R. E.; Schmidt S. J.; Kruse. L. I. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987, 904-905)

11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іловий естер трифторметан-сульфонової кислоти (1,0г, 2,26ммоль) розчиняють у ДМСО (15мл) і MeOH (2мл) і обробляють тріетиламіном (505мг, 4,99ммоль), ацетатом калію (22,0мг, 0,23ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфін)пропаном (94,0мг, 0,23ммоль). Суміш перемішують і дегазують (3 цикли вакууму з очищенням нітрогеном) і потім обробляють ацетатом паладію (51мг, 0,23ммоль). Систему очищують монооксидом карбону при тиску у балоні, перемішують 20хвил., гріють до 100°C протягом 3 год., охолоджують і вливають у розеол (50мл). Суміш екстрагують EtOAc (4x40мл) і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл), водою (100мл), розсоллом (100мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють до масла. Масло, метиловий естер 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7)-трієн-5-карбонової кислоти, хроматографують на силікагелі і одержують масло (280мг, 38%). (ТШХ: 10%EtOAc/гексани R_f 0,21). APCI MS m/e 322,2 [(M + 1)⁺]. Це масло перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3. (ТШХ: 10% CH₂Cl₂ /MeOH (NH₃) R_f 0,21).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,87 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,0,2,0Гц,1H), 7,35 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,49-3,12 (6H), 2,97 (d, J=18,5Гц, 1H), 2,52 (brs, 1H), 2,18 (AB d, J=11,5Гц, 1H), 1,97 (AB d, J=11,5Гц, 1H). Точка пл. 255-256°C.

Приклад 33. Гідрохлорид 2-(11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іл)пропан-2-олу

Метиловий естер 11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-карбонової кислоти (180мг, 0,62ммоль) перемішують у N₂ при -78°C у безводному ТГФ (15мл) і обробляють надлишком броміду метилмагнію (прибл. 1мл, 3М у ТГФ). Суміш залишають досягти кімнатної температури і гасять насиченим водним розчином NH₄Cl (25мл). Продукт екстрагують EtOAc (3x50мл), промивають розсоллом (50мл), сушать (MgSO₄, фільтрують і випарюють до масла (100мг, 50%). GCMS m/e 321 (M⁺). Цей продукт перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 3.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,32 (OH), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,50-3,12 (6H), 2,91 (d, J=18,5Гц, 1H), 2,47 (br. s, 1H), 2,11 (AB d, J=11,5Гц, 1H), 1,97 (AB d, J=11,5Гц, 1 H), 1,15 (s, 6H). Точка пл. 80-8°C.

Приклад 34. Гідрохлорид 5-піридин-3-іл-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієну

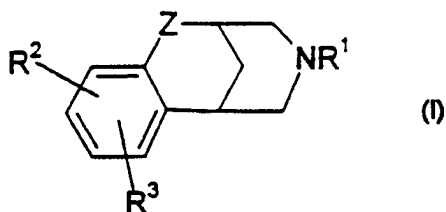
11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-трієн-5-іловий естер трифторметан-сульфонової кислоти і діетилпіридин-3-ілборан перетворюють у бажану сполуку, як у Прикладі 30.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 9,14 (br s, 1H), 8,78 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,69 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,62 (del, J=8,0,2,0Гц,1H), 7,43 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,43-3,18 (6H), 3,05 (d, J=18,5 Гц, 1H), 2,56 (brs, 1H), 2,18 (ABd, J=11,5Гц, 1H), 2,02 (AB d, J=11,5Гц, 1 H).

GCMS m/e 250 (M⁺). Точка пл. 240-242°C.

Формула винаходу

1. Конденсовані з арилом азаполіциклічні сполуки формули



де

Z - CH₂, C(=O) або CF₂;

R¹ - гідроген, (C₁-C₆)алкіл, неспряжений (C₃-C₆)алкеніл, бензил, XC(=O)R¹³ або -CH₂CH₂-O-(C₁-C₄)алкіл;

R² і R³ незалежно обрані з сукупності, яку утворюють гідроген, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, гідроксильна, нітро-, аміно-, галогено- і ціаногрупи, -SO_q(C₁-C₆)алкіл, де q - 0, 1 або 2, (C₁-C₆)алкіламіногрупа, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупа, CO₂R⁴, CO₂NR⁵R⁶, SO₂NR⁷R⁸, C(=O)R¹³, XC(=O)R¹³, арил-(C₀-C₃)алкіл або арил-(C₀-C₃)алкіл-О- (де арил є фенілом або нафтилом), гетероарил-(C₀-C₃)алкіл або гетероарил-(C₀-C₃)алкіл-О-, де гетероарил обрано з 5-7-членних ароматичних кілець з 1-4 гетероатомами, обраними з оксигену, нітрогену і сульфору, і X²(C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкілу, де X² відсутня, або X² - (C₁-C₆)алкіламіногрупа або [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупа, і де залишок (C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкіл зазначеного X²(C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкілу містить щонайменше один атом карбону, і де 1-3 атоми карбону зазначеного залишку (C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкіл можуть бути, як варіант, заміщені атомами оксигену, нітрогену або сульфору за умови, що будь-які два такі гетероатоми мають бути розділені щонайменше двома атомами карбону, і де будь-який з алкільних залишків зазначеного (C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкілу може бути, як варіант, заміщений 2-7 атомами фтору, і де один з атомів кожного з алкільних залишків зазначених арил-(C₀-C₃)алкілу і гетероарил-(C₀-C₃)алкілу може, як варіант, бути заміщений атомом оксигену, нітрогену або сульфору, і де кожна з згаданих арильних і гетероарильних груп може бути, як варіант, заміщена одним або кількома замісниками, бажано 0 - 2 замісниками, незалежно обраними з (C₁-C₆)алкілу, як варіант, заміщеного 1-7 атомами фтору, (C₁-C₆)алкоксилу, як варіант, заміщеного 1-7 атомами фтору, галогену (наприклад, хлору, фтору, броду або іоду), гідроксильної, нітро-, ціано-, аміногруп, (C₁-C₆)алкіламіногрупи і [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупи;

або R² і R³ разом з карбонами, до яких вони приєднані, утворюють (4-7)-членне моноциклічне або (10-14)-членне біциклічне, карбоциклічне кільце, яке може бути насиченим або ненасиченим, у якому 1-3 незлитої атоми карбону зазначених моноциклічних кілець і 1-5 атомів карбону зазначених біциклічних кілець, що не є частиною бензотріциклічної формули I, можуть бути, як варіант, заміщені нітрогеном, оксигеном або сульфуром, і де зазначені моноциклічні і біциклічні кільця можуть бути, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, бажано 0-2 замісниками для моноциклічних кілець і 0-3 замісниками для біциклічних кілець, які незалежно обрані з (C₀-C₆)алкокси-(C₀-C₆)алкіл-, де повна кількість атомів карбону не перевищує 6 і де будь-який з алкільних залишків може бути, як варіант, заміщений 1-7 атомами фтору; нітро-, оксо-, ціано-, гідрокси-, аміногруп, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупи, фенілу і моноциклічного гетероарилу, у якому гетероарил визначено, як для R² і R³;

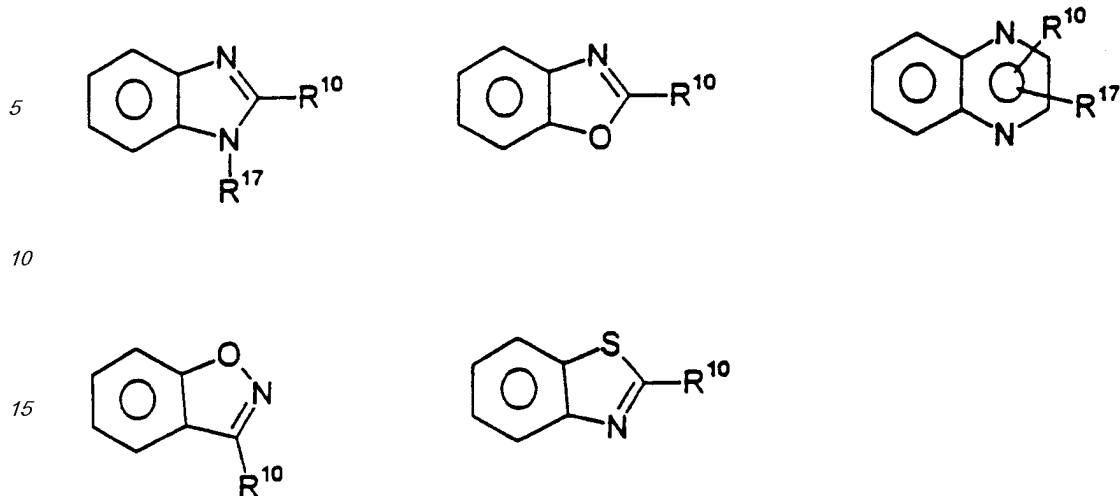
кожна з R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ і R¹³ незалежно є гідрогеном або (C₁-C₆)алкілом, або R⁵ і R⁶ або R⁷ і R⁸ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють піролідін, піперидін, морфолін, азетидін, піперазін, -N-(C₁-C₆)алкілпіперазін або тіоморфолінове кільце, або тіоморфолінове кільце, у якому сульфур кільця заміщений сульфоксидом або сульфоном; і

кожна X є, незалежно, (C₁-C₆)алкіленом за умови, що:

(а) щонайменше один з R¹, R² і R³ має не бути гідрогеном, (б) коли R² і R³ - гідроген, R¹ не може бути метилом або гідрогеном, і (в) атом фтору у будь-якому заміщеному фтором алкільному або алкоксильному залишку R² і R³ не може бути приєднаний до карбону, з'єднаного з гетероатомом;

або фармацевтично прийнятна сіль таких сполук.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R² і R³ разом з бензотріциклічною формулою I утворюють систему біциклічних кілець, обрану з сукупності:



де R^{10} і R^{17} незалежно обрані з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^2 і R^3 не утворюють разом з бензокільцем формули I системи біциклічних або трициклічних кілець.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що одна з R^2 і R^3 або обидві є $-C(=O)R^{13}$, де R^{13} є (C_1-C_6) алкілом.

5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що одна з R^2 і R^3 є (C_1-C_6) алкілом або (C_1-C_3) алкілом, як варіант, заміщеним 1-7 атомами фтору.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що одна з R^2 і R^3 є CF_3 , фтором, ціаногрупою або C_2F_5 .

7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її обрано з сукупності, яку утворюють

11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-карбонітрил,

11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил,

1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-іл]-1-етанон,

1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-іл]-1-пропанон,

4-фтор-11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-карбонітрил,

5-фтор-11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-4-карбонітрил,

1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-4-іл]-1-етанон,

1-[11-азатрицикло[7.3.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5-триєн-4-іл]-1-пропанон,

6-метил-7-тіа-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

6,7-диметил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

7-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

5,11,18-тріазапентацикло[14.3.1.0^{2,14,0,4,12,0,6,11}]ікоса-2(14),3,5,12-тетраєн,

7-етил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

6-метил-7-пропіл-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

7-етил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

7-бутил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

7-ізобутил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

7-бутил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

7-ізобутил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраєн,

5,11,18-тріазапентацикло[14.3.1.0^{2,14,0,4,12,0,5,10}]ікоса-2(14),3,5,12-тетраєн,

5,6-диметил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

5-етил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

5-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

5-етил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

6-метил-5-пропіл-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

5-ізобутил-6-метил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

5-пропіл-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

5-ізобутил-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

6-трифторметил-7-тіа-5,7,14-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,10,0,4,8}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраєн,

5,8,15-тріазатетрацикло[10.3.1.0^{2,11,0,4,9}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,

7-метил-5,8,15-тріазатетрацикло[11.3.1.0^{2,11,0,4,9}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,

6-метил-5,8,15-тріазатетрацикло[11.3.1.0^{2,11,0,4,9}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,

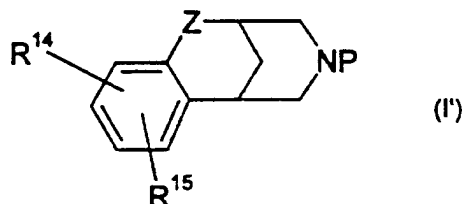
6,7-диметил-5,8,15-тріазатетрацикло[11.3.1.0^{2,11,0,4,9}]гептадека-2(11),3,5,7,9-пентаєн,

- 7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраен,
6-метил-7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраен,
6-етил-7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраен,
6-пропіл-7-окса-5,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраен,
5-метил-7-окса-6,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,5,8-тетраен,
5-окса-7,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
6-метил-5-окса-7,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
6-етил-5-окса-7,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
6-пропіл-5-окса-6,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
7-метил-5-окса-6,14-діазатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,6,8-тетраен,
4,5-дифтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-4-хлор-5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]
]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-хлор-4-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
4-(1-етиніл)-5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-(1-етиніл)-4-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн і
4,5-дихлор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн.
8. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її обрано з сукупності, яку утворюють
5,6-дифтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2,4,6-триєн,
11-бензил-6-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
6-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-6-ол,
6-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-бензил-5-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-ол,
5-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-ол,
11-бензил-5-диформетоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-диформетоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-бензил-5-етил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-етил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-ізопропоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-бензил-4-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
4-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-4-ол,
11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
4-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
3-нітро-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-бензил-5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-фтор-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5,7-діокса-14-азатетрацикло[10.3.1.0^{2.10,0^{4.8}}]гексадека-2(10),3,8-триєн,
11-бензил-6-бром-5-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-бензил-6-гідрокси-5-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
6-гідрокси-5-метоксі-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
11-бензил-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-іловий естер трифторметан-сульфонової
кислоти,
5-(4-трифторметилфеніл)-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
5-(4-метоксіфеніл)-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн,
метиловий естер 11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-карбонової кислоти,
2-(11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн-5-іл)пропан-2-ол,
5-піридин-3-іл-11-азатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2(7),3,5-триєн
і їх фармацевтично прийнятні солі і оптичні ізомери.
9. Фармацевтична композиція, що призначена для зниження нікотинової залежності і для допомоги у
припиненні або зниженні вживання тютюну ссавцем, включаючи людину, яка містить таку кількість сполуки за п.
1, яка ефективно знижує нікотиніву залежність або допомагає припинити або знизити вживання тютюну, а також
містить фармацевтично прийнятний носій.
10. Спосіб зниження нікотинової залежності і допомоги у припиненні або зниженні вживання тютюну ссавцем,
включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки за п. 1, яка ефективно
знижує нікотиніву залежність або допомагає припинити або знизити вживання тютюну.

11. Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, обраного з групи, яку утворюють запальні захворювання кишечника (включаючи (але не тільки) виразковий коліт, *pioderma gangrenosus* і хворобу Крона), синдром кишечного подразнення, спастична дистонія, хронічний біль, гострий біль, черевне спру, утворення порожнин, вазоконстрикція, тривога, панічний розлад, депресія, біполярний розлад, аутизм, порушення сну, наслідки зміни часового поясу, бічний аміотрофічний склероз (БАС), когнітивні порушення, гіпертензія, булімія, анорексія, тучність, серцева аритмія, гіперсекреція шлункової кислоти, виразки, феохромоцитома, супрам'язовий парез, хімічні залежності і звикання (наприклад, залежності від нікотину і інших продуктів тютюну, алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну або звикання до них), головний біль, інсульт, травматичні пошкодження мозку (ТПМ), нав'язливо-компульсивні стани, психози, хорея Хантингтона, повільна дискінезія, гіперкінезія, дислексія, шизофренія, поліінфарктна деменція, старече зниження когнітивної функції, епілепсія, включаючи малу епілепсію, стареча деменція альцгеймерового типу (АД), хвороба Паркінсона (ХП), гіперактивність з супроводжуваним дефіцитом уваги (ГСДУ) і синдром Туретта у ссавців, яка містить сполуку за п. 1 у кількості, необхідній для ефективного лікування такого розладу або стану, і містить фармацевтично прийнятний носій.

12. Спосіб лікування розладу або стану, обраного з групи, яку утворюють запальні захворювання кишечника (включаючи (але не тільки) виразковий коліт, *pioderma gangrenosus* і хворобу Крона), синдром кишечного подразнення, спастична дистонія, хронічний біль, гострий біль, черевне спру, утворення порожнин, вазоконстрикція, тривога, панічний розлад, депресія, біполярний розлад, аутизм, порушення сну, наслідки зміни часового поясу, бічний аміотрофічний склероз (БАС), когнітивні порушення, гіпертензія, булімія, анорексія, тучність, серцева аритмія, гіперсекреція шлункової кислоти, виразки, феохромоцитома, супрам'язовий парез, хімічні залежності і звикання (наприклад, залежності від нікотину і інших продуктів тютюну, алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів або кокаїну або звикання до них), головний біль, інсульт, травматичні пошкодження мозку (ТПМ), нав'язливо-компульсивні стани, психози, хорея Хантингтона, повільна дискінезія, гіперкінезія, дислексія, шизофренія, поліінфарктна деменція, старече зниження когнітивної функції, епілепсія, включаючи малу епілепсію, стареча деменція альцгеймерового типу (АД), хвороба Паркінсона (ХП), гіперактивність з супроводжуваним дефіцитом уваги (ГСДУ) і синдром Туретта у ссавців, який передбачає уведення ссавцю, що потребує такого лікування, сполуки за п. 1 у кількості, необхідній для ефективного лікування такого розладу або стану.

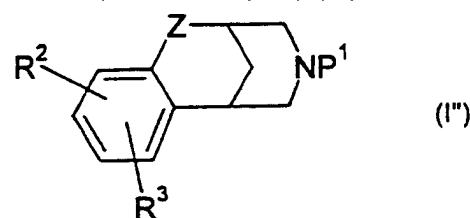
13. Проміжна сполука формули



де

Z - CH₂, C(=O) або CF₂; P - гідроген, метил, COOR¹⁶, де R¹⁶ - аліл, 2,2,2-трихлоретил або (C₁-C₆)алкіл; -C(=O)NR⁵R⁶, де R⁵, R⁶ ідентичні визначенням для формули I; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)алкіл, у якому алкільний залишок може бути, як варіант, заміщений 1-3 атомами галогену, бажано, 1-3 атомами фтору або хлору; бензил або t-бутоксикарбоніл (t-БОК); а R¹⁴, R¹⁵ незалежно обрані з гідрогену, гідроксилу, нітрогрупи, аміногрупи, -C(C₁-C₆)алкілу або галогену за умови, що R¹⁴, R¹⁵ не можуть бути обидві гідрогеном або метилом, коли P - гідроген, метил або -C(=O)H.

14. Проміжна сполука формули



де

Z - CH₂, C(=O) або CF₂; R² і R³ ідентичні визначенням у п. 2; P¹ - COOR¹⁶, де R¹⁶ - аліл, 2,2,2-трихлоретил або (C₁-C₆)алкіл; -C(=O)NR⁵R⁶, де R⁵, R⁶ ідентичні визначенням у п. 1; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)алкіл, у якому алкільний залишок може бути, як варіант, заміщений 1-3 атомами галогену; бензил, t-бутоксикарбоніл (t-БОК) або трифторацетил.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.