



(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020700A A2

HR P20020700A A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 221/22**
C 07 D 471/08
C 07 D 498/08
C 07 D 513/08
A 61 K 31/435

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 26.08.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB01/00153

Datum podnošenja međunarodne prijave 08.02.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/62736

Datum međunarodne objave 30.08.2001.

(31) Broj prve prijave: 09/514,002

(32) Datum podnošenja prve prijave: 25.02.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

(72) Izumitelji:

Paige Roanne Palmer Brooks, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

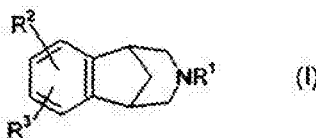
Jotham Wadsworth Coe, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **ARIL-KONDENZIRANI AZAPOLIKLIČKI SPOJEVI**

(57) Sažetak: Ovaj izum odnosi se na spojeve formule (I) i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje R^1 , R^2 i R^3 su definirani kao u specifikaciji; međuprodukte u sintezi takvih spojeva, farmaceutske pripravke koji sadrže takve spojeve; kao i na postupke upotrebe takvih spojeva u liječenju neuroloških i psiholoških poremećaja.



HR P20020700A A2

OPIS IZUMA

Pozadina izuma

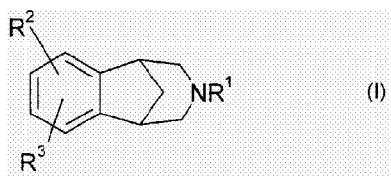
5 Ovaj izum odnosi se na aril-kondenzirane azapolicikličke spojeve, koji su pobliže definirani formulom I, niže. Spojevi formule I vežu se na specifična neuronska nikotinska acetilkolinna receptorska mjesta i korisni su u moduliranju kolinergičke funkcije. Takvi spojevi korisni su u liječenju upalne bolesti crijeva (uključujući, no ne ograničujući se na ulcerativni kolitis, *pyoderma gangrenosum* (gangrenozna piodermija) i Chronovu bolest), sindroma iritabilnog crijeva, spastične distonije, kronične boli, akutne boli, celijačne sprue, upale ileoanalnog rezervoara, vazokonstrikcije, anksioznosti, paničnog poremećaja, depresije, bipolarnog poremećaja, autizma, poremećaja spavanja, poremećaja uzrokovanog dugotrajnim letom avionom kroz više vremenskih zona, amiotrofične lateralne skleroze (ALS), kognitivne disfunkcije, hipertenzije, bulimije, anoreksije, pretilosti, srčanih aritmija, hipersekrecije želučane kiseline, vrieda, feokromocitoma, progresivne supranuklearne paralize, ovisnosti i navikavanja na kemijska sredstva (npr. ovisnost ili navikavanje na nikotin (i/ili duhanske proizvode), alkohol, benzodiazepine, barbiturate, opioide ili kokain), glavobolje, migrene, inzulta, traumatske ozljede mozga (*traumatic brain injury*, TBI), opsesivno-kompulzivnog poremećaja (*obsessive-compulsive disorder*, OCD), psihoze, Huntingtonove koreje, tardivne diskinezije, hiperkinezije, disleksije, shizofrenije, multiinfarktne demencije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, epilepsije, uključujući *petit mal absence* epilepsiju, senilne demencije Alzheimerovog tipa (*Alzheimer's dementia*, AD), Parkinsonove bolesti (*Parkinson's disease*, PD), deficita pažnje/hiperaktivnog poremećaja (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) i Touretteovog sindroma.

Spojeve prema ovom izumu također može se upotrijebiti u kombinaciji s antidepresivima, poput, primjerice, tricikličkih antidepresiva ili antidepresiva inhibitora povratnog unosa serotonina (*serotonin reuptake inhibitors*, SRI), u liječenju kako opadanja kognitivnih funkcija, tako i depresije povezane s AD, PD, inzultom, Huntingtonovom korejom ili traumatskom ozljedom mozga (TBI); u kombinaciji s muskarinskim agonistima, kako bi se stimuliralo kako centralne muskarinske tako i nikotinske receptore u liječenju, primjerice, ALS, kognitivne disfunkcije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, AD, PD, inzulta, Huntingtonove koreje i TBI; u kombinaciji s neurotrofnim čimbenicima, poput NGF-a (*neurotrophic growth factor*), kako bi se maksimiziralo pojačanje kolinergičke aktivnosti u liječenju, primjerice, ALS, kognitivne disfunkcije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, AD, PD, inzulta, Huntingtonove koreje i TBI; ili u kombinaciji sa sredstvima koja usporavaju ili zaustavljaju AD, poput pojačivača kognitivnih funkcija, inhibitora agregacije amiloida, inhibitora sekretaze, inhibitora tau-kinaze, neuronski aktivnih protuupalnih sredstava i nadomjesnih esterogenskih terapija.

U US Patentnoj prijavi br. 08/963,852, podnesenoj 4. studenog 1997., navodi se druge spojeve koji se vežu na neuronska nikotinska receptorska mjesta. Gore navedena prijava sadržana je u cjelini u ovoj prijavi, i kao takva navodi se kao referenca.

Bit izuma

40 Ovaj izum odnosi se na aril-kondenzirane azapolicikličke spojeve formule



gdje

45 R^1 je vodik, (C_1-C_6) alkil, nekonjugirani (C_3-C_6) alkenil, benzil, $XC(=O)R^{13}$ ili $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_4)$ alkil;

R^2 i R^3 se neovisno bira između vodika, (C_2-C_6) alkenila, (C_2-C_6) alkinila, hidroksi, nitro, amino, halogena, cijano, $-SO_q(C_1-C_6)$ alkila gdje q je 0, 1 ili 2, (C_1-C_6) alkilamino-, $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, aril- (C_0-C_3) alkil- ili aril- (C_0-C_3) alkil-O-, gdje navedeni aril se bira između fenila i naftila, heteroaril- (C_0-C_3) alkil- ili heteroaril- (C_0-C_3) alkil-O-, gdje navedeni heteroaril se bira između 5- do 7- članih aromatskih prstena s 1 do 4 heteroatoma, koje se bira između kisika, dušika i sumpora; $X^2(C_0-C_6)$ alkil- i $X^2(C_1-C_6)$ alkoksi- (C_0-C_6) alkil-, gdje X^2 je odsutan, ili X^2 je (C_1-C_6) alkilamino- ili $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, gdje ostaci (C_0-C_6) alkil- ili (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil- u navedenim $X^2(C_0-C_6)$ alkil- ili $X^2(C_1-C_6)$ alkoksi- (C_0-C_6) alkil- sadrže najmanje jedan atom ugljika, gdje se 1 do 3 atoma ugljika u navedenim ostacima (C_0-C_6) alkil- ili (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil- može izborno zamijeniti atomom kisika, dušika ili sumpora, uz uvjet da se bilo koja takva 2 heteroatoma mora razdvojiti s najmanje 2 atoma ugljika, gdje se bilo kojeg od alkilnih ostataka u navedenim grupama (C_0-C_6) alkil- ili (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6)

alkil- može izborno supstituirati s 2 do 7 atoma fluora, gdje se jedan od atoma ugljika u svakom od alkilnih ostataka u navedenom aril-(C₀-C₃)alkil- i navedenom heteroaril-(C₀-C₃)alkil- može izborno zamijeniti atomom kisika, dušika ili sumpora, gdje se svaku od gore navedenih arilnih i heteroarilnih grupa može izborno supstituirati s jednim ili više supstituenata, po mogućnosti 0 do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₆)alkila, izborno supstituiranog s 1 do 7 atoma fluora, (C₁-C₆)alkoksi, izborno supstituiranog s 2 do 7 atoma fluora, halogena (npr. klora, fluora, broma ili joda), (C₂-C₆)alkenila, (C₂-C₆)alkinila, hidroksi, nitro, cijano, amino, (C₁-C₆)alkilamino-, [(C₁-C₆)alkil]₂amino-, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³ i -XC(=O)R¹³; ili

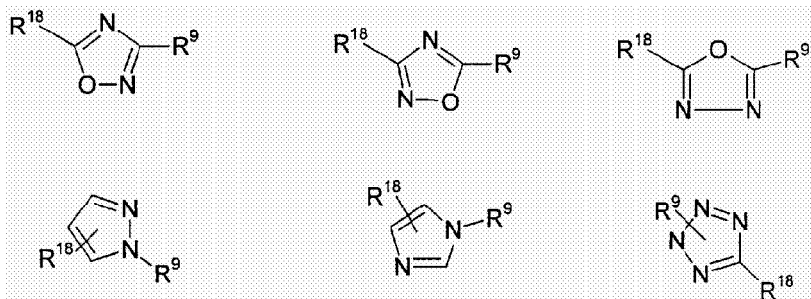
R² i R³, zajedno s ugljicima na koje su vezani, tvore 4- do 7- člani monociklički, ili 10- do 14- člani biciklički, karbociklički prsten, koji može biti zasićen ili nezasićen, gdje se 1 do 3 nekondenziranih atoma ugljika u navedenim monocikličkim prstenima, kao i 1 do 5 atoma ugljika u navedenim bicikličkim prstenima, koji nisu dio benzo prstena prikazanog u formuli I, može izborno i neovisno zamijeniti dušikom, kisikom ili sumporom, gdje navedeni monociklički i biciklički prsteni mogu izborno biti supstituirani s jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0 do 2 supstituenta za monocikličke prstene, te od 0 do 3 supstituenta za bicikličke prstene, koje se neovisno bira između (C₀-C₆)alkil- ili (C₁-C₆)alkoksi-(C₀-C₆)alkil-, gdje ukupan broj atoma ugljika ne prelazi 6 i gdje bilo koji od alkilnih ostataka može izborno biti supstituiran s 1 do 7 atoma fluora; nitro, okso, cijano, halogena, (C₂-C₆)alkenila, (C₂-C₆)alkinila, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino-, [(C₁-C₆)alkil]₂amino-, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³ i -XC(=O)R¹³;

svaki od R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ i R¹³ se neovisno bira između vodika i (C₁-C₆)alkila, ili R⁵ i R⁶, ili R⁷ i R⁸, zajedno s dušikom na koji su vezani, tvore pirolidinski, piperidinski, morfolinski, azetidinski, piperazinski, -N-(C₁-C₆)alkilpiperazinski ili tiomorfolinski prsten, ili tiomorfolinski prsten gdje sumpor iz prstena je zamijenjen sulfoksidom ili sulfonom; i

svaki X je, neovisno, (C₁-C₆)alkilen;

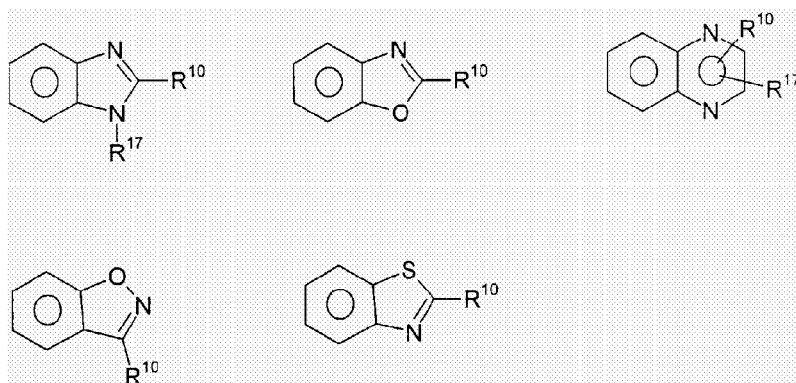
uz uvjet da: (a) najmanje jedan od R¹, R² i R³ ne može biti vodik, i (b) kada R² i R³ su vodik, R¹ ne može biti vodik, (C₁-C₆)alkil ili nekonjugirani (C₃-C₆)alkenil, kao i farmaceutski prihvatljive soli takvih spojeva.

Primjeri mogućih heteroarilnih grupa uključenih u definiciju R² i R³ su sljedeći: tienil, oksazoil, izoksazolil, piridil, pirimidil, tiazolil, tetrazolil, izotiazolil, triazolil, imidazolil, tetrazolil, pirolil i sljedeće grupe:



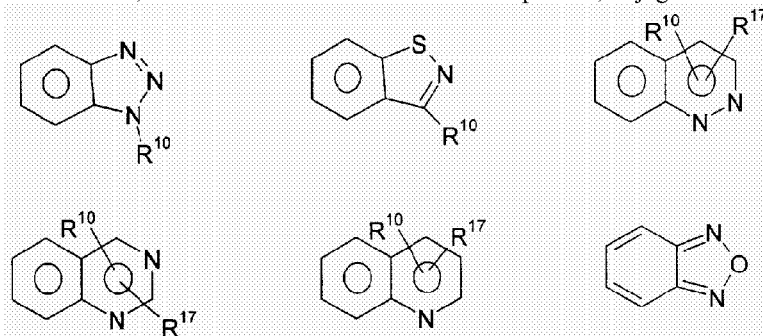
gdje jedan od R⁹ i R¹⁸ je vodik ili (C₁-C₆)alkil, a drugi je vezan na benzo prsten formule I.

Primjeri spojeva prema ovom izumu spojevi su formule I, i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje R² i R³, zajedno s benzo prstenom formule I, tvore biciklički sustav prstena, kojeg se bira između sljedećih:

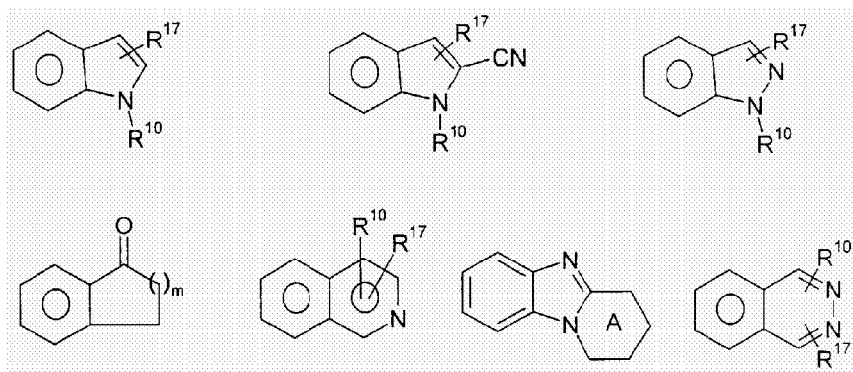


gdje R^{10} i R^{17} se neovisno bira između vodika, (C_1-C_6) alkila i (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil-, gdje ukupan broj atoma ugljika ne prelazi 6 i gdje bilo koji od alkilnih ostataka može izborno biti supstituiran s 1 do 7 atoma fluora; nitro, cijano, halogena, amino, (C_1-C_6) alkilamino-, $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, fenila i monocikličkog heteroarila, gdje se navedeni heteroaril definira kao što su R^2 i R^3 definirani u definiciji spojeva formule I, gore.

Sljedeće izvedbe ovog izuma odnose se na spojeve formule I, i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje R^2 i R^3 , zajedno s benzo prstenom formule I, tvore biciklički ili triciklički sustav prstena, kojeg se bira između sljedećih:



10



gdje R^{10} i R^{17} su definirani kao gore, a m je 0, 1 ili 2, gdje se jedan od atoma ugljika u prstenu A može izborno zamijeniti kisikom ili $N(C_1-C_6)$ alkilom.

15

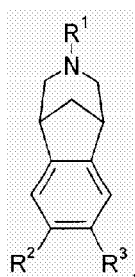
Sljedeće izvedbe ovog izuma odnose se na spojeve formule I, i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje ni R^2 niti R^3 nije vezan na benzo prsten formule I preko atoma kisika.

Sljedeće izvedbe ovog izuma odnose se na spojeve formule I, i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje R^2 i R^3 ne tvore, zajedno s benzo prstenom formule I, biciklički ili triciklički sustav prstena.

Sljedeće izvedbe ovog izuma odnose se na spojeve formule I, gdje jedan ili svaki od R^2 i R^3 su $-C(=O)R^{13}$, gdje R^{13} je (C_1-C_6) alkil. Daljnje izvedbe ovog izuma odnose se na spojeve formule I, gdje jedan ili oba od R^2 i R^3 su $-C(=O)R^{13}$, gdje R^{13} je (C_1-C_6) alkil ili (C_1-C_3) alkil, izborno supstituiran s 1 do 7 atoma fluora. Sljedeće izvedbe odnose se na spojeve formule I, gdje jedan od R^2 i R^3 je CF_3 , fluor, cijano, (C_2-C_6) alkinil ili C_2F_5 .

25

Sljedeće daljnje izvedbe ovog izuma odnose se na spojeve formule I strukture



30

gdje R¹ je definiran kao gore; a R² i R³ su vodik, (C₁-C₆)alkil, izborno supstituiran s 1 do 7 atoma fluora; -C(=O)(C₁-C₆)alkil, cijano, hidroksi, nitro, amino, -O(C₁-C₆)alkil ili halogen;

uz uvjet da R² i R³ ne mogu oba biti vodik kada R¹ je vodik, (C₁-C₆)alkil ili nekonjugirani (C₃-C₆)alkenil.

5

Primjeri specifičnih spojeva formule I su sljedeći spojevi, koji u slučajevima postojanja centra ili centara asimetrije u molekuli, mogu činiti racemsku smjesu ili biti pojedinačni enantiomer:

10

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

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

2-fluor-*N*-(4-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}])dodeka-2(7),3,5-trien-5-il)-benzamid;

15

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

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

20

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

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

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

25

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

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

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

30

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

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

35

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

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

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

40

6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

45

14-metil-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

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

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

50

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

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

55

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

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

*N*¹-[10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il]acetamid;

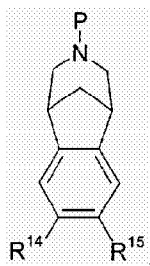
60

4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;

- 4,5-difluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 3-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-5-metil-1,2,4-oksadiazol;
- 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 4,5-diklor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- N*⁴,*N*⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid;
- 4-(1-pirolidinilsulfonil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-1-ctanon;
- 3-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-cijanid;
- 4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on;
- 6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on;
- 6-klor-3-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- i njihove farmaceutski prihvatljive soli;
- Sljedeće izvedbe spojeva prema ovom izumu uključuju, no ne ograničuju se na:
- 6-metil-5,7-diokso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 6-metil-5-okso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 5,7-dimetil-6-okso-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 5,7-diokso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;

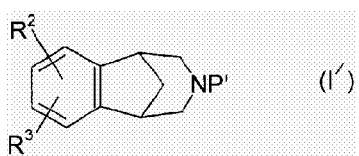
- 5-okso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 6-okso-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 5 6-metil-5-tia-5-diokso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- 7-dimetilamino-5-tia-5-diokso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- 6,7-diokso-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,9-trien;
- 10 5,8-dimetil-6,7-diokso-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,9-trien;
- 5-oksa-7-metil-6-okso-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 15 5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 4-etinil-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5-etinil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 20 5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 4-etinil-5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 25 4-fluor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4-klor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 30 4-etinil-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4,5-bistrifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 35 i njihove farmaceutski prihvatljive soli. Sljedeće izvedbe ovog izuma su hidrokloridne soli gore nabrojanih spojeva.

Ovaj izum također se odnosi na spojeve formule



- 40 gdje P je vodik, metil, COOR¹⁶, gdje R¹⁶ je (C₁-C₆)alkil, alil, 2,2,2-trikloretil ili (C₁-C₆)alkil; -C(=O)NR⁵R⁶, gdje R⁵ i R⁶ su definirani kao u formuli I, gore; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)alkil, gdje alkilni ostatak izborno može biti supstituiran s 1 do 3 atoma halogena, po mogućnosti s 1 do 3 atoma fluora ili klora; benzil ili *t*-butoksikarbonil (*t*-Boc); a R¹⁴ i R¹⁵ se neovisno bira između vodika, (C₁-C₆)alkila, izborno supstituiranog s 1 do 7 atoma fluora; -C(=O)(C₁-C₆)alkila, cijano, hidroksi, nitro, amino, -O(C₁-C₆)alkila ili halogena; uz uvjet da R¹⁴ i R¹⁵ ne mogu oba biti vodik kada P je vodik,
- 45 (C₁-C₆)alkil ili nekonjugirani (C₃-C₆)alkenil. Takvi spojevi korisni su kao međuprodukti u sintezi spojeva formule I.

Ovaj izum također se odnosi na spojeve formule:



gdje R² i R³ su definirani gore; a P' je COOR¹⁶, gdje R¹⁶ je alil, 2,2,2-trikloretil ili (C₁-C₆)alkil; -C(=O)NR⁵R⁶, gdje R⁵ i R⁶ su također definirani kao gore; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)alkil, gdje se alkilni ostatak može izborno supstituirati s 1 do 3 atoma halogena, po mogućnosti s 1 do 3 atoma fluora ili klora; benzil ili *t*-butoksikarbonil.

5 Ukoliko se drugačije ne navede, izraz "halogen", kao što se ovdje upotrebljava, uključuje fluor, klor, brom i jod.

Ukoliko se drugačije ne navede, izraz "alkil", kao što se ovdje upotrebljava, uključuje ostatke nerazgranatih lanaca, a uz dovoljan broj atoma ugljika i razgranate i cikličke ostatke.

10 Izraz "alkoksi", kao što se ovdje upotrebljava, označuje "-O-alkil" ili "alkil-O-", gdje "alkil" je definiran kao gore.

Izraz "alkilen", kao što se ovdje upotrebljava, označuje alkilni radikal s 2 dostupna vezna mjesta (tj. -alkil-), gdje "alkil" je definiran kao gore.

15 Ukoliko se drugačije ne navede, izraz "jedan ili više supstitucnata", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na jedan do maksimalnog mogućeg broja supstituenata, na temelju broja dostupnih veznih mjesta.

20 Izraz "liječenje", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na poništavanje, ublažavanje, inhibiranje napredovanja, ili sprječavanje poremećaja ili stanja na koji se ovaj izraz odnosi, ili jednog ili više simptoma takvog stanja ili poremećaja. Izraz "liječenje", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na čin liječenja, kao što je "liječenje" definirano neposredno gore.

25 Spojevi formule I mogu imati optičke centre i prema tome mogu postojati u različitim enantiomernim konfiguracijama. Ovaj izum uključuje sve enantiomere, diastereoizomere i ostale stereoizomere takvih spojeva formule I, kao i njihove racemske i ostale smjese.

Poželjni enantiomeri prema ovom izumu osobito uključuju:

30 (+)-5,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on;

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

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

35 (+)-6-metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;

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

40 (+)-7-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

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

45 (+)-7-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

50 (+)-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

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

55 (+)-6-metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

60 (+)-6-metil-5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;

- (+)-7-metil-5-oksa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen;
- (+)-4-metil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5 (+)-4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-*N*¹-[10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il]acetamid;
- 10 (+)-4-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-3-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-5-metil-1,2,4-oksadiazol;
- 15 (+)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;
- (+)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid;
- (+)-4-(1-pirolidinilsulfonil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 20 (+)-1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanon;
- (+)-3-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 25 (+)-4-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-cijanid;
- 30 (+)-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-6-metil-5-okso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 35 (+)-5-okso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- (+)-6-metil-5-tia-5-diokso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- (+)-7-dimetilamino-5-tia-5-diokso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- 40 (+)-5-oksa-7-metil-6-okso-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- (+)-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 45 (+)-4-etinil-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-5-etinil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- (+)-5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 50 (+)-4-etinil-5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-4-fluor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 55 (+)-4-klor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (+)-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- (+)-4-etinil-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 60 (+)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

- (+)-6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- (+)-7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 5 (+)-7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- (+)-8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 10 (+)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on;
- (+)-6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- (+)-6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 15 (+)-6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- (+)-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on;
- 20 (+)-6-klor-3-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- i njihove farmaceutske prihvatljive soli;
- Osim toga, ostali poželjni enantiomeri spojeva prema ovom izumu uključuju:
- 25 (-)-5,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on;
- (-)-6-okso-5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- 30 (-)-2-fluor-*N*-(4-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}])dodeka-2(7),3,5-trien-5-il)-benzamid;
- (-)-6-metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- (-)-6-metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- 35 (-)-7-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- (-)-6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- 40 (-)-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- (-)-7-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- (-)-6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- 45 (-)-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- (-)-6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- 50 (-)-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- (-)-6-metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;
- (-)-5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- 55 (-)-6-metil-5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- (-)-7-metil-5-oksa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen;
- 60 (-)-4-metil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;

- (-)-4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5 (-)-N¹-[10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il]acetamid;
- (-)-4-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-3-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-5-metil-1,2,4-oksadiazol;
- 10 (-)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;
- (-)-N⁴,N⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid;
- 15 (-)-4-(1-pirolidinilsulfonil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanon;
- (-)-3-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 20 (-)-4-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 25 (-)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-cijanid;
- (-)-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-6-metil-5-okso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- 30 (-)-5-okso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- (-)-6-metil-5-tia-5-dioksa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- 35 (-)-7-dimetilamino-5-tia-5-dioksa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;
- (-)-5-oksa-7-metil-6-okso-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;
- (-)-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 40 (-)-4-etinil-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-5-etinil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 45 (-)-5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- (-)-4-etinil-5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-4-fluor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 50 (-)-4-klor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 55 (-)-4-etinil-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- (-)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- (-)-6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 60 (-)-7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

(-)-7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

(-)-8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

5

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

(-)-6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

10

(-)-6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

(-)-6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

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

15

(-)-6-klor-3-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

20

Ovaj izum također se odnosi na sve radioaktivno obilježene oblike spojeva formule I. Poželjni radioaktivno obilježeni spojevi formule I su oni gdje se radioaktivne markere bira između ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I i ¹²⁵I. Takvi radioaktivno obilježeni spojevi korisni su kao istraživačka i dijagnostička sredstva u studijama metabolizma, poput farmakokinetičkih studija itd., i u testovima vezanja kako kod životinja, tako i kod ljudi.

25

Ovaj izum također se odnosi na farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u smanjivanju nikotinske navike ili pomaganju u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji sadrži količinu spoja formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u smanjivanju nikotinske navike ili pomaganju u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.

30

Ovaj izum također se odnosi na postupak smanjivanja nikotinske navike ili pomaganja u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu količine spoja formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u smanjivanju nikotinske navike ili pomaganju u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana.

35

Ovaj izum također se odnosi na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između upalne bolesti crijeva (uključujući, no ne ograničujući se na ulcerativni kolitis, *pyoderma gangrenosum* i Chronovu bolest), sindroma iritabilnog crijeva, spastične distonije, kronične boli, akutne boli, celijačne sprue, upale ileoanalnog rezervoara, vazokonstrikcije, anksioznosti, paničnog poremećaja, depresije, bipolarnog poremećaja, autizma, poremećaja spavanja, poremećaja uzrokovanog dugotrajnim letom avionom kroz više vremenskih zona, amiotrofične lateralne skleroze (ALS), kognitivne disfunkcije, hipertenzije, bulimije, anoreksije, pretilosti, srčanih aritmija, hipersekrecije želučane kiseline, vrieda, feokromocitoma, progresivne supranuklearne paralize, ovisnosti i navikavanja na kemijska sredstva (npr. ovisnost ili navikavanje na nikotin (i/ili duhanske proizvode), alkohol, benzodiazepine, barbiturate, opioide ili kokain), glavobolje, migrene, inzulta, traumatske ozljede mozga (TBI), opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OCD), psihoze, Huntingtonove koreje, tardivne diskinezije, hiperkinezije, disleksije, shizofrenije, multiinfarktne demencije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, epilepsije, uključujući *petit mal absence* epilepsiju, senilne demencije Alzheimerovog tipa (AD), Parkinsonove bolesti (PD), deficita pažnje/hiperaktivnog poremećaja (ADHD) i Touretteovog sindroma kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na sisavcu, kojem je potrebno takvo liječenje, količine spoja formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u liječenju takvog poremećaja ili stanja.

45

50

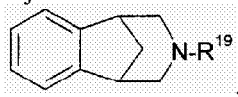
Ovaj izum također se odnosi na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se bira između upalne bolesti crijeva (uključujući, no ne ograničujući se na ulcerativni kolitis, *pyoderma gangrenosum* i Chronovu bolest), sindroma iritabilnog crijeva, spastične distonije, kronične boli, akutne boli, celijačne sprue, upale ileoanalnog rezervoara, vazokonstrikcije, anksioznosti, paničnog poremećaja, depresije, bipolarnog poremećaja, autizma, poremećaja spavanja, poremećaja uzrokovanog dugotrajnim letom avionom kroz više vremenskih zona, amiotrofične lateralne skleroze (ALS), kognitivne disfunkcije, hipertenzije, bulimije, anoreksije, pretilosti, srčanih aritmija, hipersekrecije želučane kiseline, vrieda, feokromocitoma, progresivne supranuklearne paralize, ovisnosti i navikavanja na kemijska sredstva (npr. ovisnost ili navikavanje na nikotin (i/ili duhanske proizvode), alkohol, benzodiazepine, barbiturate, opioide ili kokain), glavobolje, migrene, inzulta, traumatske ozljede mozga (TBI), opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OCD), psihoze, Huntingtonove koreje, tardivne diskinezije, hiperkinezije, disleksije, shizofrenije, multiinfarktne demencije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, epilepsije, uključujući *petit mal absence* epilepsiju, senilne demencije Alzheimerovog tipa (AD), Parkinsonove bolesti (PD), deficita

55

60

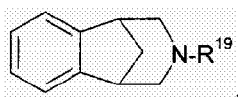
pažnje/hiperaktivnog poremećaja (ADHD) i Touretteovog sindroma kod sisavca, koji sadrži količinu spoja formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.

5 Ovaj izum također se odnosi na postupak smanjivanja nikotinske navike ili pomaganja u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu količine spoja formule



10 gdje R¹⁹ se bira iz grupe koju čine vodik, (C₁-C₆)alkil ili nekonjugirani (C₃-C₆)alkenil, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u smanjivanju nikotinske navike ili pomaganju u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana.

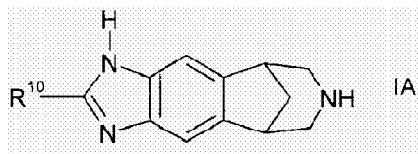
Ovaj izum također se odnosi na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između upalne bolesti crijeva (uključujući, no ne ograničujući se na ulcerativni kolitis, *pyoderma gangrenosum* i Chronovu bolest), sindroma iritabilnog crijeva, spastične distonije, kronične boli, akutne boli, celijačne sprue, upale ileoanalnog rezervoara, vazokonstrikcije, anksioznosti, paničnog poremećaja, depresije, bipolarnog poremećaja, autizma, poremećaja spavanja, poremećaja uzrokovanog dugotrajnim letom avionom kroz više vremenskih zona, amiotrofične lateralne skleroze (ALS), kognitivne disfunkcije, hipertenzije, bulimije, anoreksije, pretilosti, srčanih aritmija, hipersekrecije želučane kiseline, vrieda, feokromocitoma, progresivne supranuklearne paralize, ovisnosti i navikavanja na kemijska sredstva (npr. ovisnost ili navikavanje na nikotin (i/ili duhanske proizvode), alkohol, benzodiazepine, barbiturate, opioide ili kokain), glavobolje, migrene, inzulta, traumatske ozljede mozga (TBI), opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OCD), psihoze, Huntingtonove koreje, tardivne diskinezije, hiperkinezije, disleksije, shizofrenije, multiinfarktne demencije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, epilepsije, uključujući *petit mal absence* epilepsiju, senilne demencije Alzheimerovog tipa (AD), Parkinsonove bolesti (PD), deficita pažnje/hiperaktivnog poremećaja (ADHD) i Touretteovog sindroma kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na sisavcu, kojem je potrebno takvo liječenje, količine spoja formule



30 gdje R¹⁹ je definiran gore, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u liječenju takvog poremećaja ili stanja.

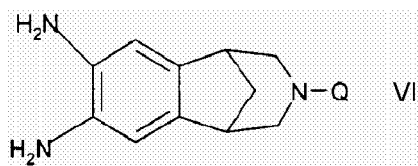
Ovaj izum također se odnosi na farmaceutski prihvatljive kisele adicijske soli spojeva formule I. Primjeri farmaceutski prihvatljivih kiselih adicijskih soli spojeva formule I su soli klorovodične kiseline, *p*-toluensulfonske kiseline, fumarne kiseline, limunske kiseline, jantarne kiseline, salicilne kiseline, oksalne kiseline, bromovodične kiseline, fosforne kiseline, metansulfonske kiseline, vinske kiseline, jabučne kiseline, di-*p*-toluoilvinske kiseline i bademove kiseline, kao i soli ostalih kiselina poznatih stručnjacima u ovom području tehnike, koje su dobivene od farmaceutski prihvatljivih kiselih adicijskih soli bazičnih spojeva. Druge moguće kisele adicijske soli su, npr. soli koje sadrže farmaceutski prihvatljive anione, poput hidrojodidnih, nitratnih, sulfatnih ili bisulfatnih, fosfatnih ili kiselih fosfatnih, acetatnih, laktatnih, glukonatnih, glukaratnih, benzoatnih, metansulfonatnih, etansulfonatnih, benzensulfonatnih i pamoatnih (tj. 1,1'-metilen-bis-(2-hidroksi-3-naftoatnih) soli).

40 Ovaj izum također se odnosi na postupke dobivanja novih spojeva formule I. Ovaj izum odnosi se na postupak dobivanja spoja formule IA:

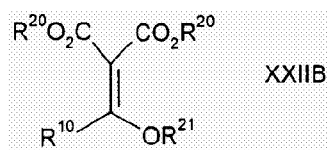


45 gdje R¹⁰ je definiran gore, koji uključuje:

korak reakcije spoja formule VI:



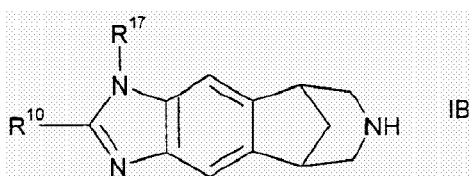
gdje Q je zaštitna grupa za dušik, sa spojem formule XXIIB:



gdje svaki od R²⁰ i R²¹ neovisno je (C₁-C₆)alkil, gdje R¹⁰ je definiran gore; i
uklanjanje zaštitne grupe Q.

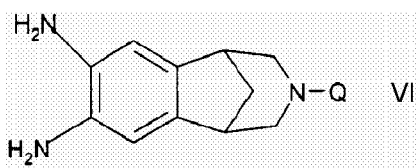
Zaštitnu grupu za dušik Q može se birati između pogodnih grupa poznatih stručnjacima u ovom području tehnike, uključujući -COF₃, -COCl₃, -COOCH₂CCl₃, -COO(C₁-C₆)alkil i -COOCH₂C₆H₅. Ove grupe može se postaviti ili ukloniti postupcima za svaku opisanim u T.W. Greene i G.M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*", (John Wiley & Sons, New York, (1991.)). Po mogućnosti, zaštitna grupa za dušik Q je trifluoracetilna ili *t*-butoksikarbonilna grupa.

Ovaj izum također se odnosi na postupak dobivanja spoja formule IB:

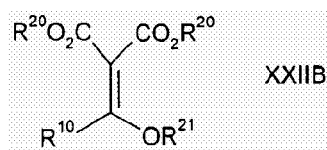


gdje R¹⁰ i R¹⁷ su definirani gore, koji uključuje korake:

reakcije spoja formule VI:



gdje Q je zaštitna grupa za dušik, sa spojem formule XXIIB:



gdje svaki od R²⁰ i R²¹ neovisno je (C₁-C₆)alkil, gdje R¹⁰ je definiran gore; i

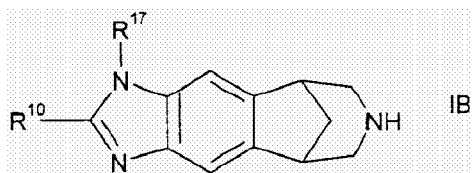
omogućavanja reakcije produkta iz koraka (i) sa spojem formule R¹⁷Z, gdje R¹⁷ je definiran gore, a Z je izlazna grupa, u prisustvu baze;

uklanjanja zaštitne grupe Q.

Po mogućnosti, u ovom postupku dobivanja IB izlaznu grupu se bira iz grupe koju čine halogen, halogensulfonat, mesilat i tosilat, a baza je hidrid, hidroksid ili karbonat alkalnog metala. Po mogućnosti, zaštitna grupa Q je trifluoracetilna ili *t*-butoksikarbonilna grupa.

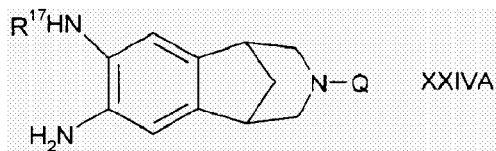
Ovaj izum također se odnosi na sljedeći postupak dobivanja spoja formule IB:

40

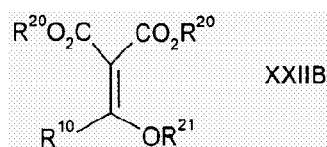


gdje R^{10} i R^{17} su definirani gore, koji uključuje korake:

5 reakcije spoja formule XXIII A:



gdje Q je zaštitna grupa za dušik, sa spojem formule XXII B:



10

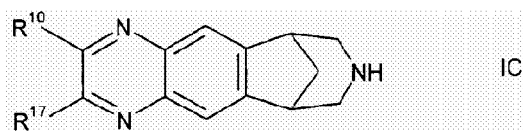
gdje svaki od R^{20} i R^{21} neovisno je (C_1 - C_6)alkil, gdje R^{10} je definiran gore; i

uklanjanja zaštitne grupe Q.

15

Po mogućnosti, u ovom postupku dobivanja IB zaštitna grupa Q je trifluoracetilna ili *t*-butoksikarbonilna grupa.

Ovaj izum također se odnosi na postupak dobivanja spoja formule IC

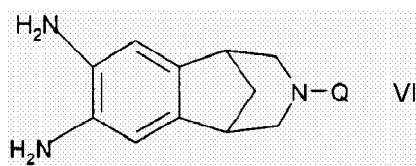


20

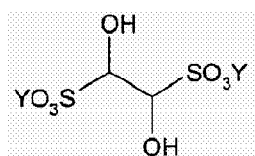
gdje R^{10} i R^{17} su definirani kao gore, koji uključuje korake:

omogućavanja reakcije spoja formule VI:

25

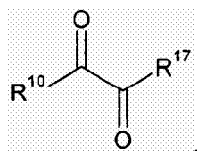


gdje Q je zaštitna grupa za dušik, sa spojem formule



30

gdje Y je kation alkalnog ili zemnoalkalnog metala; ili sa spojem formule



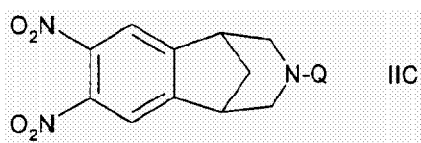
gdje R^{10} i R^{17} su definirani kao gore; i

uklanjanja zaštitne grupe Q.

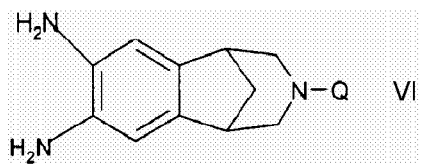
5

Zaštitna grupa Q po mogućnosti je trifluoracetatna grupa ili *t*-butoksikarbonilna grupa. Po mogućnosti, korak (i) provodi se u polarnom otapalu, poželjnije, vodi, THF-u, DMF-u, DMSO-u, smjesi vode i bilo kojeg od THF-a, DMF-a ili DMSO-a. Osim toga, postupci dobivanja svakog od spojeva IA, IB i IC, po mogućnosti uključuju dodatni korak redukcije nitro grupa u spoju formule IIC:

10



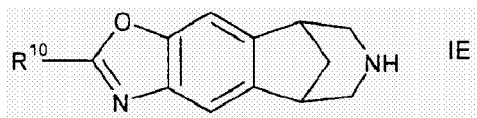
gdje Q je zaštitna grupa za dušik, kako bi se dobilo spoj formule VI



15

Poželjnije, redukciju se provodi u prisustvu plinovitog vodika, uz paladijski katalizator. Po mogućnosti, zaštitna grupa Q je trifluoracetilna ili *t*-butoksikarbonilna grupa.

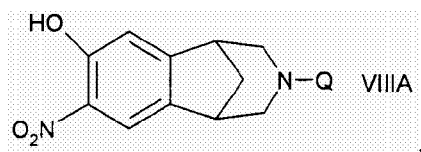
20 Ovaj izum također se odnosi na postupak dobivanja spoja formule IE:



gdje R^{10} je definiran gore, koji uključuje korake:

25

redukcije nitro grupe u spoju formule VIIIA



gdje Q je zaštitna grupa za dušik;

30

omogućavanja reakcije amino produkta s kiselinskim kloridom formule $R^{10}COCl$ ili kiselinskim anhidridom formule $(R^{10}CO)_2O$, gdje R^{10} je (C_1-C_6) alkil, ili spojem formule $R^{10}C((C_1-C_6)alkoksi)_3$;

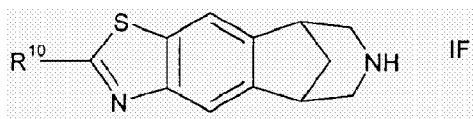
uklanjanja zaštitne grupe Q.

35

Po mogućnosti, u ovom postupku dobivanja IE redukciju iz koraka (i) provodi se hidrogeniranjem uz paladijski ili platinski katalizator. Po mogućnosti, zaštitna grupa Q je trifluoracetilna ili *t*-butoksikarbonilna grupa.

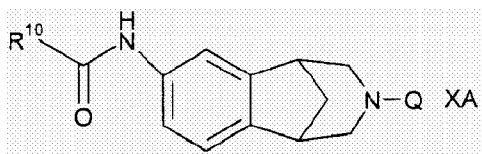
Ovaj izum također se odnosi na postupak dobivanja spoja formule IF:

40



gdje R^{10} je definiran kao gore; koji uključuje korake:

- 5 omogućavanja reakcije spoja formule XA:

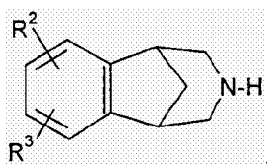


gdje R^{10} je definiran kao gore, a Q je zaštitna grupa za dušik, s Lawessonovim reagensom;

- 10 omogućavanja reakcije produkta iz koraka (i) s kalij-heksacijanofatom(III) i natrij-hidroksidom;
uklanjanja zaštitne grupe Q.

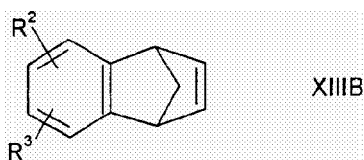
- 15 Po mogućnosti, zaštitna grupa Q je trifluoracetilna ili *t*-butoksikarbonilna grupa.

Ovaj izum također se odnosi na postupak dobivanja spojeva formule:



gdje R^2 i R^3 su definirani gore; koji uključuje korake:

podvrgavanja spoja formule XIII B:



uvjetima ozonolize;

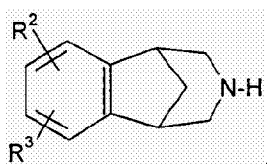
parcijalne redukcije ozonidnog produkta iz koraka (i) do dialdehida ili produkta ekvivalentnog oksidacijskog stanja;

omogućavanja reakcije produkta iz koraka (ii) s arilmetilaminom; i

uklanjanja arilmetilne grupe.

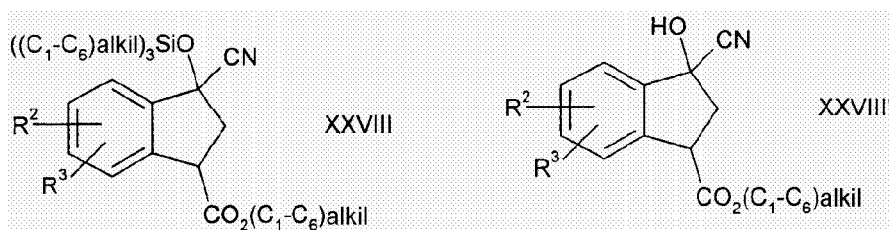
Prilikom ozonolize može se upotrijebiti bilo koje uvjete poznate stručnjacima u ovom području tehnike. Po mogućnosti, uvjeti ozonolize su ozon u metanolu ili diklormetanu, po mogućnosti metanolu. U koraku (ii) redukciju produkta ozonolize ili ozonida po mogućnosti se provodi hidrogeniranjem, npr. u prisustvu plinovitog vodika, uz platinski ili paladijski katalizator, sa ili bez ugljika/drvenog ugljena. Arilmetilamin upotrijebljen u koraku (iii) je benzilamin, 4-metoksibenzilamin ili 3,4-dimetoksibenzilamin, po mogućnosti benzilamin, a po mogućnosti ga dodaje se u prisustvu kiselinskog katalizatora, po mogućnosti mravlje kiseline. Uklanjanje arilmetilne grupe u koraku (iv) po mogućnosti je reakcija hidrogenolize, koju se provodi npr. u prisustvu plinovitog vodika, uz platinski ili paladijski katalizator, sa ili bez ugljika/drvenog ugljena, te u prisustvu kiselinskog katalizatora.

Ovaj izum također se odnosi na novi postupak dobivanja spoja formule



koji uključuje korake:

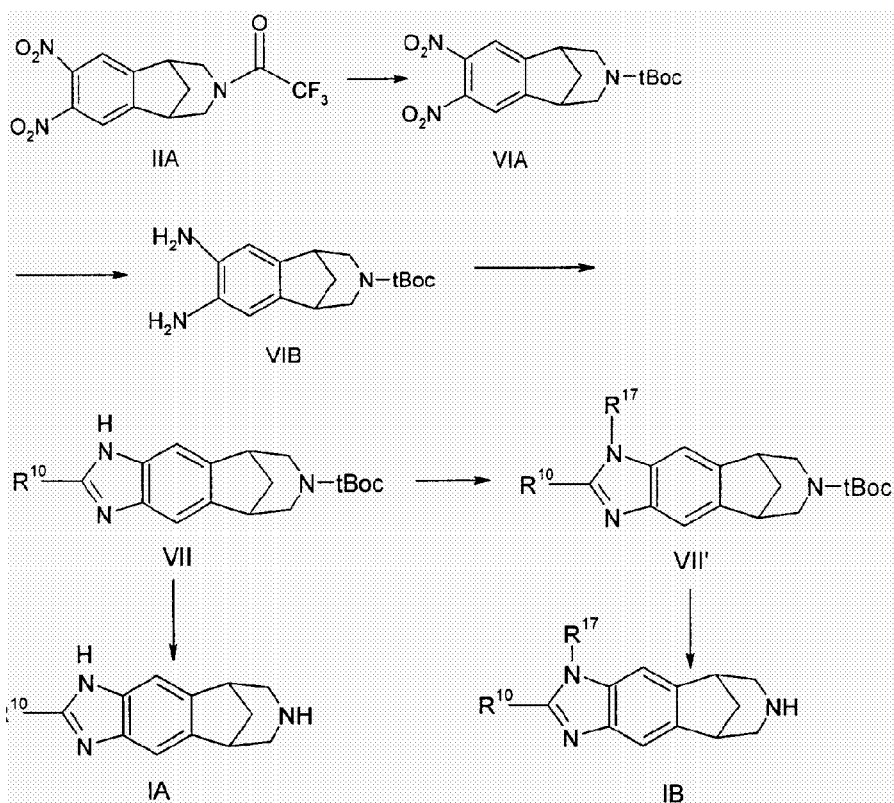
hidrogeniranja spoja formule XXVIII ili XXVIII':



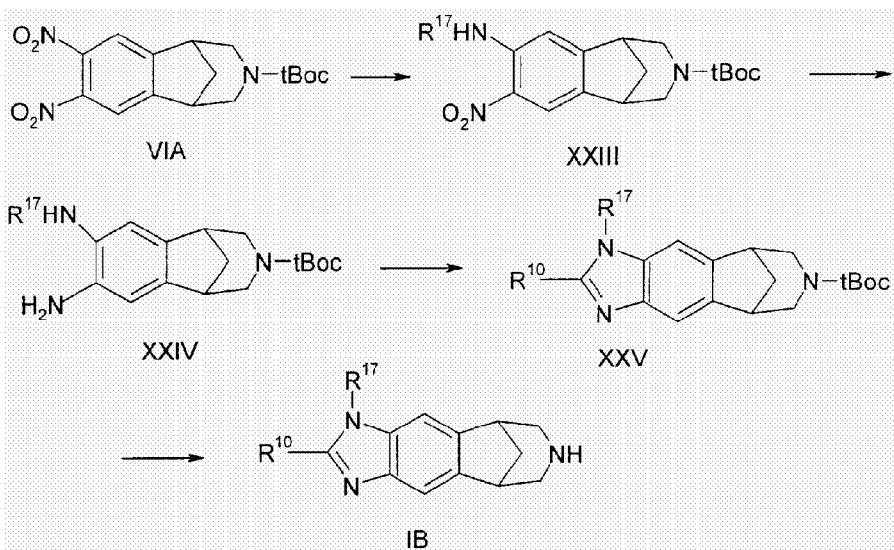
gdje R^2 i R^3 su definirani gore;

ciklizacije amin-esterskog spoja formule XXIX

Shema 2

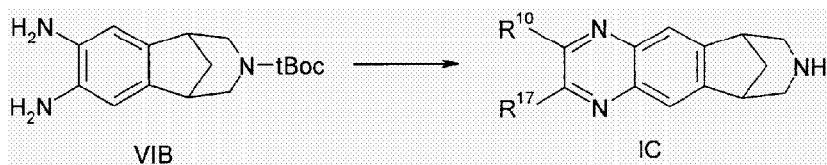


5 Shema 3

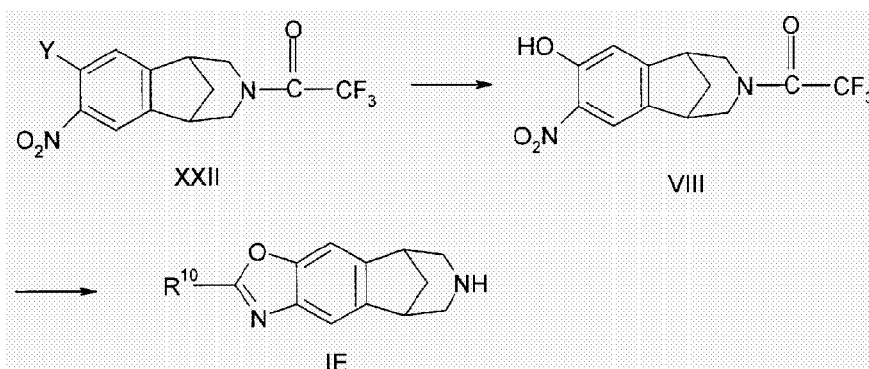


Shema 4

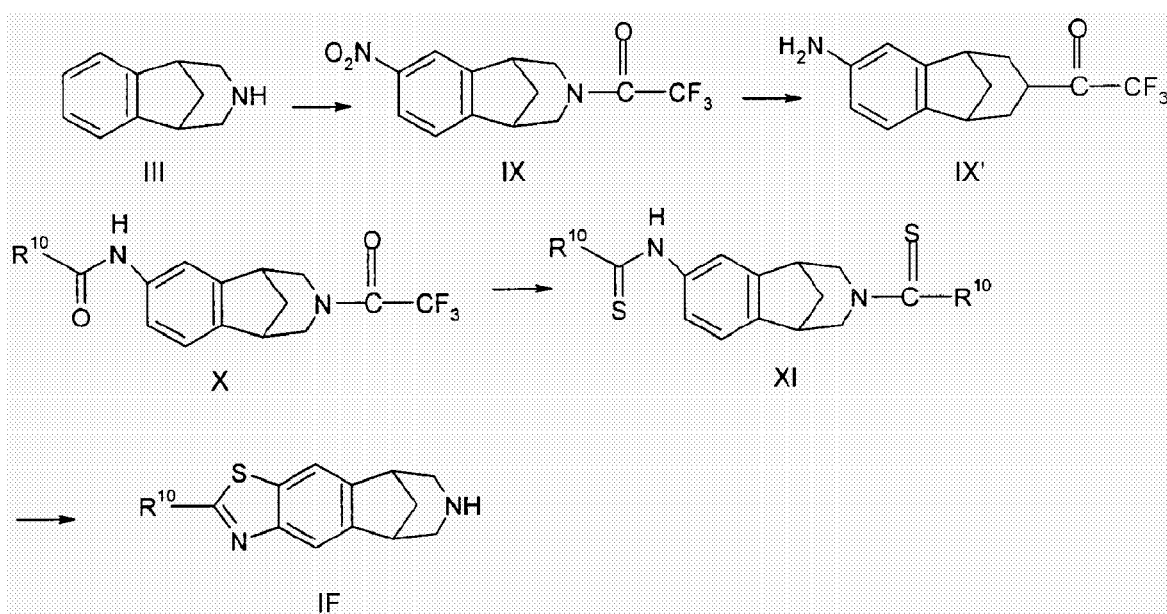
10



Shema 5

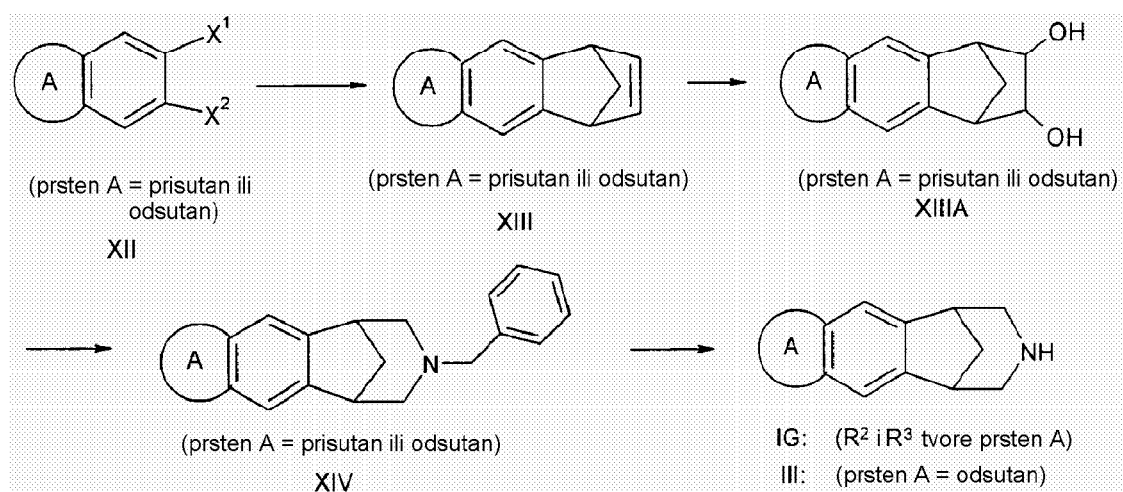


5 Shema 6

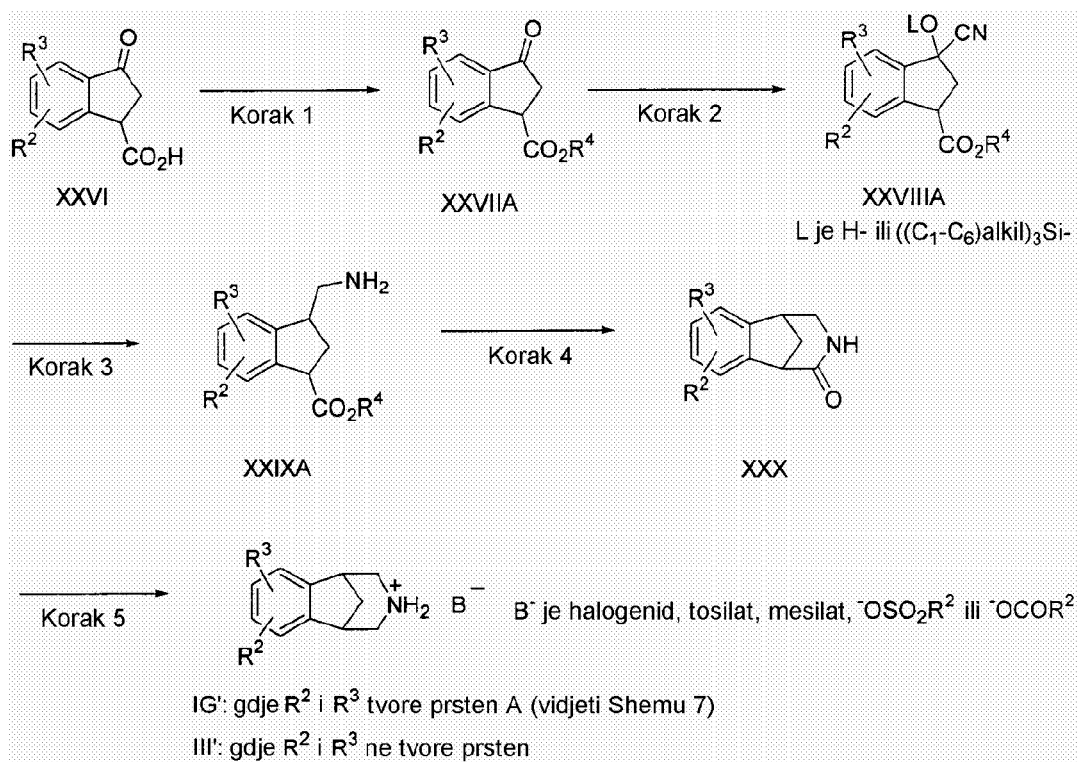


Shema 7

10

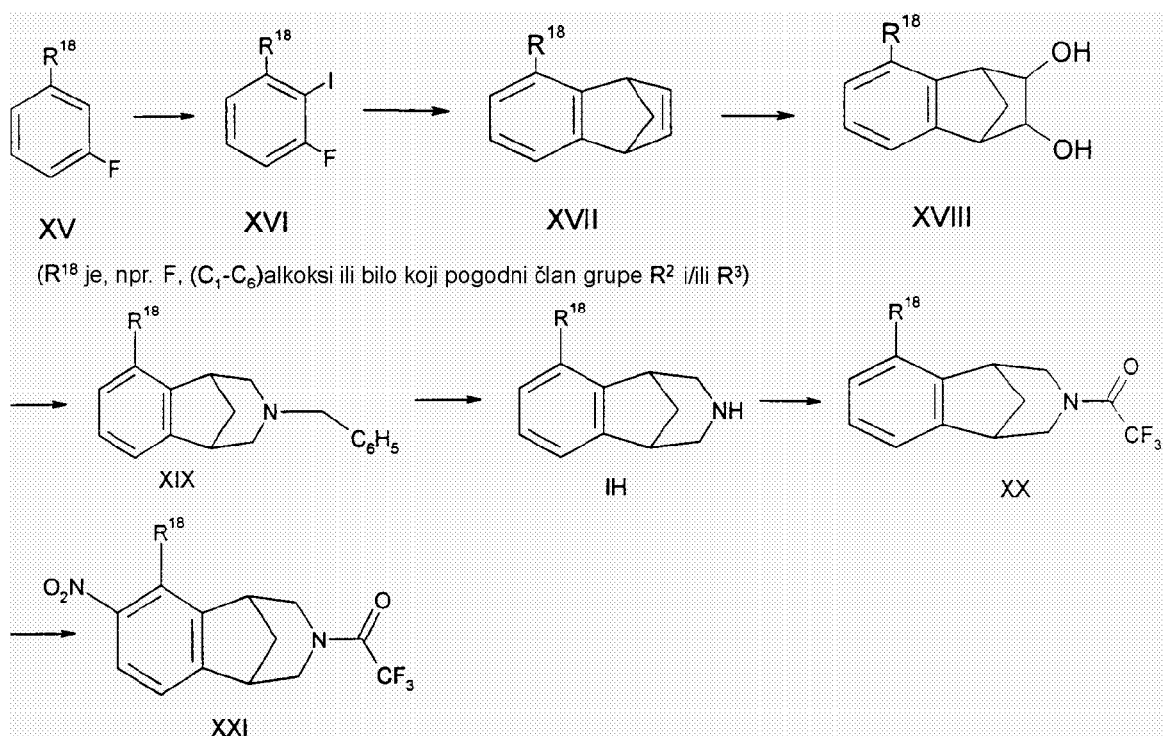


Shema 7a

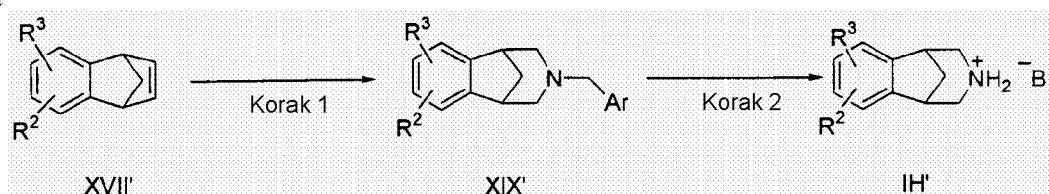


Shema 8

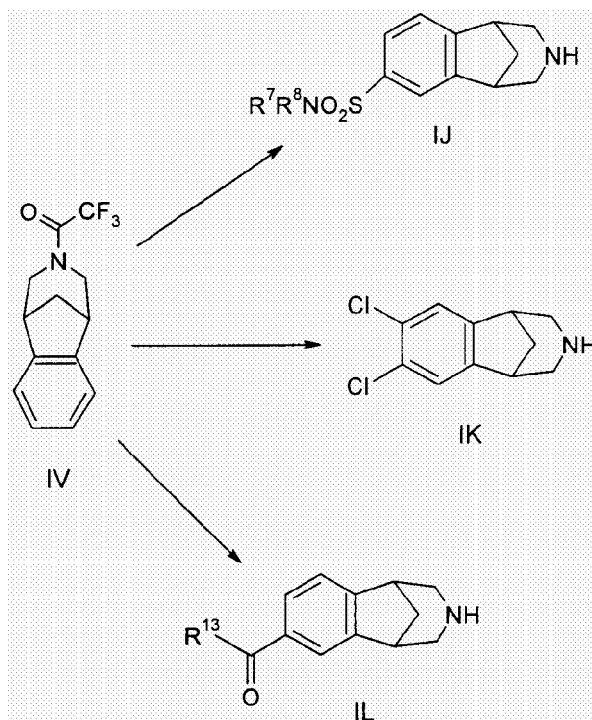
5



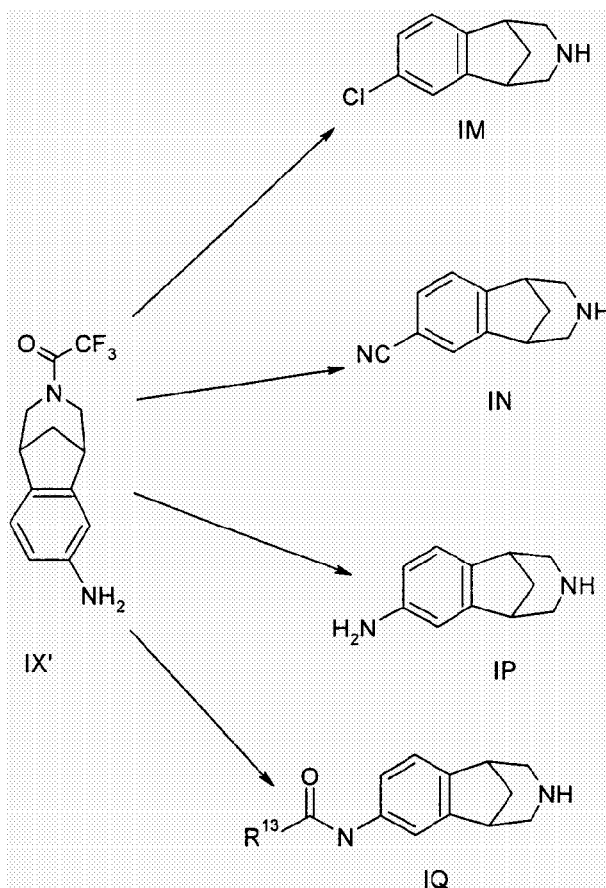
Shema 8a



Shema 9



Shema 10



5

U pogledu Sheme 1, polazni materijal formule III reagira s trifluoacetanhidridom, u prisustvu piridina, kako bi se dobilo spoj formule IV. Ovu reakciju tipično se provodi u metilen-kloridu, na temperaturi od oko 0°C približno do sobne temperature. Stručnjacima u ovom području tehnike dobro su poznati ostali postupci dobivanja trifluoacetatne zaštitne grupe koje se može upotrijebiti.

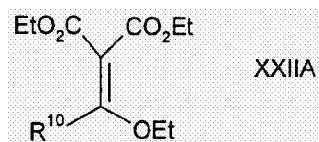
10

Spoj formule IV zatim se sljedećim postupkom prevede u dinitro derivat formule IIA. U smjesu 4 ili više ekvivalenata trifluormetansulfonske kiseline ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$), i 2 do 3 ekvivalenta dušične kiseline, u kloriranom ugljikovodičnom otapalu poput kloroforma, dikloretana (*dichloroethane*, DCE) ili metilen-klorida, doda se spoj formule IV. Dobivenu smjesu pusti se reagirati približno 5-24 sata. Obje gore navedene reakcije općenito se približno 2 sata provodi na temperaturi u rasponu od oko -78°C do 0°C , zatim ostatak vremena pusti neka se zagriju do sobne temperature.

Redukcijom spoja formule IIA, postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, dobije se spoj formule IIB. Ovu redukciju može se, primjerice, provesti pomoću vodika, uz paladijski katalizator poput paladij-hidroksida ili paladija na ugljiku, uz provedbu reakcije u metanolu, približno na sobnoj temperaturi. Korake Sheme 1 također se može provesti uz zaštitnu grupu za dušik, koja nije trifluoracetilna grupa, koju bi stručnjaci u ovom području tehnike smatrali pogodnom. Ostale pogodne zaštitne grupe za dušik, koje može se upotrijebiti u postupcima opisanim u ovom dokumentu, uključuju $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}$ i $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Ove grupe može se postaviti ili ukloniti postupcima za svaku opisanim u T.W. Greene i G.M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*", (John Wiley & Sons, New York, (1991.)).

U pogledu Sheme 2, spoj formule IIA prevedu se u odgovarajući spoj, gdje se trifluoracetilnu zaštitnu grupu zamijeni *t*-Boc zaštitnom grupom (VIA), reakcijom najprije s hidroksidom ili karbonatom alkalnog ili zemnoalkalnog metala (ili amonija), zatim reakcijom izdvojenog produkta gore navedene reakcije s di-*t*-butil-dikarbonatom. Iako je u ovom slučaju upotrijebljen *t*-Boc, može se upotrijebiti i ostale odgovarajuće zaštitne grupe za dušik, poznate stručnjacima u ovom području tehnike. Reakciju s hidroksidima ili karbonatima alkalnih ili zemnoalkalnih metala (ili amonija) općenito se provodi u vodenoj otopini alkohola, dioksana ili tetrahidrofurana (THF), približno 1-24 sata na temperaturi od približno sobne temperature do oko 70°C , po mogućnosti na oko 70°C . Reakciju izdvojenog, nezaštićenog amina, ili kisele adicijske soli takvog amina, iz gore navedene reakcije s di-*t*-butil-dikarbonatom po mogućnosti se provodi u otapalu poput THF-a, dioksana ili metilen-klorida, na temperaturi od oko 0°C približno do sobne temperature. Ovu reakciju može se, no ne mora, provesti u prisustvu baze. Kada je reaktant sol amina, upotreba baze je poželjna. Dobiveni spoj formule VIA može se prevesti u odgovarajući diamino derivat formule VIB, gore opisanim postupkom prevođenja dinitro spoja formule IIA u odgovarajući diamino spoj formule IIB, ili drugim opće prihvaćenim postupcima redukcije nitro grupe, poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, npr. redukcijom posredovanom cinkom, kositrom, ili željezom itd.

Prevođenje spoja formule VIB u traženi spoj formule VII može se postići reakcijom spoja formule VIB sa spojem formule XXIIA



gdje R^{10} je vodik, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}$, izborno supstituiran s 1 do 7 atoma fluora, aril- $(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alkil}$, gdje navedeni aril se bira između fenila ili naftila, ili heteroaril- $(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alkil}$, gdje navedeni heteroaril se bira između 5- do 7- članih aromatskih prstena s 1 do 4 heteroatoma, koje se bira između kisika, dušika i sumpora, gdje se svaku od gore navedenih arilnih i heteroarilnih grupa može izborno supstituirati s jednim ili više supstituenata, po mogućnosti 0 do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkila}$, izborno supstituiranog s 1 do 7 atoma fluora, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoksi}$, izborno supstituiranog s 1 do 7 atoma fluora, i cijano. Poželjno otapalo za ovu reakciju je 10:1 smjesa etanol/octena kiselina. Reakcijska temperatura može se kretati u rasponu od oko $40-100^\circ\text{C}$. Poželjno je 60°C . Ostala odgovarajuća otapala uključuju octenu kiselinu, etanol i izopropanol.

Alternativni postupci dobivanja spojeva formule VII, spoja formule VIB, opisani su u Segelstein i drugi: "*Tetrahedron Lett.*", 34, 1897, (1993.).

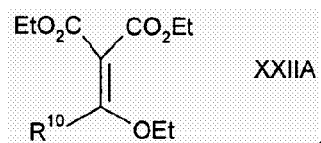
Uklanjanjem *t*-Boc zaštitne grupe iz spoja formule VII dobije se odgovarajući spoj formule IA. Zaštitnu grupu može se ukloniti postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Primjerice, spoj formule VII može se obraditi bezvodnom kiselinom, poput klorovodične kiseline, bromovodične kiseline, metansulfonske kiseline ili trifluoroctene kiseline, po mogućnosti klorovodičnom kiselinom u etil-acetatu, na temperaturi od oko $0-100^\circ\text{C}$, po mogućnosti od približno sobne temperature do oko 70°C , u trajanju od približno 1-24 sata.

Spoj formule VII može se prevesti u odgovarajući spoj formule IB reakcijom sa spojem formule R^{17}Z , gdje R^{17} je definiran kao što R^{10} je definiran gore, a Z je izlazna grupa, poput halogena ili sulfonata (npr. klora, broma, mesilata ili tosilata), u prisustvu baze poput hidrida, hidroksida ili karbonata alkalnog metala, po mogućnosti kalij-hidroksida, u polarnom otapalu poput vode, dimetil-sulfoksida (DMSO), THF-a ili DMF-a, po mogućnosti smjesi DMSO-a i vode,

zatim uklanjanjem zaštitne grupe, kao što je opisano gore. Reakciju s R¹⁷Z općenito se provodi na temperaturi od približno sobne temperature do oko 100 °C, po mogućnosti na oko 50 °C, u trajanju od približno 5 sati.

5 Shema 3 ilustrira alternativni postupak dobivanja spojeva formule IB iz spoja formule VIA. Ovaj postupak poželjan je postupak dobivanja spojeva formule IB, gdje R¹⁷ je velika grupa, poput grupe koja sadrži aril ili heteroaril, ili kada R¹⁷ ne može biti vezan, kao što je ilustrirano u Shemi 2, postupcima alkilacije ili supstitucije arila. U pogledu Sheme 3, spoj formule VIA reagira s odgovarajućim spojem formule R¹⁷NH₂ u polarnom otapalu poput THF-a, DMF-a ili DMSO-a, po mogućnosti THF-u, na temperaturi od približno sobne temperature do oko 100 °C, po mogućnosti na temperaturi refluksa, u trajanju od približno 4-18 sati. Dobiveni spoj formule XXIII zatim se postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike redukcijom nitro grupe u amino grupu prevede u odgovarajući spoj formule XXIV. Takve postupke navodi se gore, u pogledu prevođenja spoja formule IIA u spoj formule IIB u Shemi 1 i potkrijepljeni su primjerom u eksperimentalnim Primjerima 12B i 18B. Zatim se zatvaranje imidazolskog prstena, kako bi se dobilo odgovarajući spoj formule XXV, može provesti reakcijom spoja formule XXIV iz gore navedene reakcije sa spojem formule XXIIA:

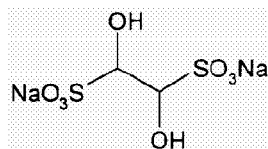
15



gdje R¹⁰ je definiran kao gore, kao što je opisano gore, u pogledu prevođenja spoja formule VIB u one formule VII.

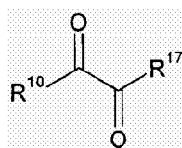
20 Uklanjanjem zaštitne grupe iz spoja formule XXV dobije se odgovarajući spoj formule IB. Ovo se može postići postupcima dobro poznatim u ovom području tehnike kao što je, primjerice, opisano gore, u pogledu dobivanja spojeva formule IA iz odgovarajućih spojeva formule VII.

25 Shema 4 ilustrira postupak dobivanja spoja formule IC, gdje R¹⁰ i R¹⁷ su definirani kao gore. U pogledu Sheme 4, spoj formule VIB, ili analog formule IIB, u Shemi I, reagira sa spojem formule



30 (glioksal-natrij-bisulfitni adicijski spoj) u vodi ili nekom drugom polarnom otapalu poput THF-a, DMF-a ili DMSO-a, po mogućnosti smjesi vode i otapala topivog u vodi, poput THF-a, u trajanju od približno jednog do četiri sata. Reakcijska temperatura može se kretati u rasponu od oko 40-100 °C, po mogućnosti približno na temperaturi refluksa.

Alternativno spoj formule VIB može reagirati sa spojem formule



35

(reakcija dvostruke kondenzacije) u polarnom otapalu poput THF-a, vode ili octene kiseline, po mogućnosti smjesi vode i THF-a. Ovu reakciju tipično se provodi na temperaturi od oko 40-100 °C, po mogućnosti na temperaturi refluksa, približno u trajanju od 2-4 sata. Traženi kinolin formule IC zatim se može dobiti uklanjanjem zaštite sa spoja dobivenog u nekoj od gore navedenih reakcija, postupkom opisanim gore, u pogledu prevođenja spoja formule VII u spoj formule IA. Alternativno se, umjesto spoja VIB u Shemi 4, analogno može upotrijebiti spoj IIB iz Sheme 1 u ovom postupku uklanjanja/ponovnog postavljanja zaštite, kao što je opisano u Shemi 2 (tj. postupak pretvorbe IIA u VIA) kako bi se konačno dobilo spoj AC. Općenito su alternativne zaštitne grupe za dušik jednako prikladne za postupak iz Sheme 4.

45

Shema 5 ilustrira postupak dobivanja spoja formule I, gdje R² i R³, zajedno s benzo prstenom na koji su vezani, tvore benzoksazolski sustav prstena. Takav spoj, gdje R¹ je vodik, prikazan je u Shemi 5 kao kemijska formula IE. U pogledu Sheme 5, spoj formule XXII, gdje Y je nitro, halogen, trifluormetansulfonatna ili diazonijska sol, reagira s kalij-acetatom ili -karboksilatom kojeg drugog alkalnog ili zemnoalkalnog metala, u otapalu poput dimetil-sulfoksida

(DMSO), DMF-a ili acetonitrila, po mogućnosti DMSO-u. Ovu reakciju općenito se pušta teći u trajanju od oko 12-24 sata. Odgovarajuće reakcijske temperature kreću se u rasponu od oko 70-140 °C. Poželjno je oko 100 °C.

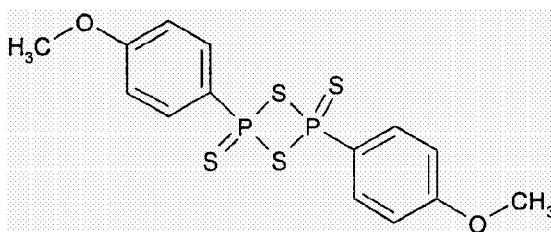
Gore navedenom reakcijom dobije se spoj formule VIII, kojeg se zatim sljedećim postupkom može prevesti u traženi spoj formule IE. Najprije se spoj formule VIII reducira reakcijom s vodikom, uz paladijski ili platinski katalizator, poput paladij-hidroksida u metanolu, na temperaturi od oko 0-70 °C, po mogućnosti približno na sobnoj temperaturi, kako bi se dobilo odgovarajući amino derivat. Produkt ove reakcije zatim reagira s kiselinskim kloridom formule $R^{10}COCl$ ili kiselinskim anhidridom formule $(R^{10}CO)_2O$, gdje R^{10} je (C_1-C_6) alkil, ili spojem formule $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, u odgovarajućem inertnom otapalu, poput dekalina, klorbenzena ili ksilena. Poželjna je smjesa ksilena. Ovu reakciju tipično se provodi na temperaturi od oko 120-150 °C, po mogućnosti na temperaturi oko 140 °C. Kada se kao reaktant upotrebljava $R^{10}COCl$, po mogućnosti se u reakcijsku smjesu doda stehiometrijska količina trietilamina (TEA), ili neke druge organske tercijarne aminske baze, i katalitička količina piridinij-*p*-toluensulfonske kiseline ili piridinij-*p*-toluensulfonata (PPT). Kada se kao reaktant upotrijebi $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, po mogućnosti se u reakcijsku smjesu doda katalitička količina PPT-a.

Uklanjanjem trifluoracetilne zaštitne grupe za dušik dobije se traženi spoj formule IE. Ovo se može postići postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, primjerice reakcijom zaštićenog spoja s nižim alkanolom i vodenom otopinom hidroksida ili karbonata alkalnog ili zemnoalkalnog metala (ili amonija), vodenom otopinom natrij-karbonata, na temperaturi od oko 50-100 °C, po mogućnosti na oko 70 °C, u trajanju od približno 2-6 sati.

Shema 6 ilustrira dobivanje spoja formule I, gdje R^1 je vodik, a R^2 i R^3 , zajedno s benzo prstenom na koji su vezani, tvore benzotiazolski sustav prstena. U pogledu Sheme 6, spoj formule III reagira s trifluoracetanhidridom kako bi se dobilo odgovarajući spoj, gdje dušik iz prstena je zaštićen trifluoracetilnom grupom, a dobiveni spoj sa zaštićenim dušikom zatim reagira s 2 ekvivalenta trifluorometansulfonanhidrida i 1 ekvivalentom dušične kiseline, kako bi se dobilo odgovarajući spoj formule IX, s jednim nitro supstituentom na benzo prstenu. Reakciju s trifluorocetenom kiselinom tipično se provodi u prisustvu piridina. Obje gore navedene reakcije tipično se provodi u reakcijski inertnom otapalu, poput kloriranog ugljikovodičnog otapala, po mogućnosti metilen-kloridu, na temperaturi od oko 0 °C približno do sobne temperature, po mogućnosti približno na sobnoj temperaturi.

Gore navedenu pretvorbu također se može postići drugim postupcima nitriranja, poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Redukciju nitro grupe u amino grupu može se postići kao što je opisano gore, kako bi se dobilo spoj formule IX'.

Spoj formule IX' zatim reagira s halogenidom ili anhidridom karboksilne kiseline formule $R^{10}COX$ odnosno $(R^{10}CO)_2O$, gdje X je halogen, a R^{10} je vodik ili (C_1-C_6) alkil i piridin, TEA ili neka druga tercijarna aminska baza, kako bi se dobilo spoj formule X, kojeg se zatim reakcijom s Lawessonovim reagensom



može prevesti u traženi spoj formule XI.

Reakciju s $R^{10}COX$, gdje X je halogen, ili $(R^{10}CO)_2O$ općenito se provodi na temperaturi od oko 0 °C približno do sobne temperature, po mogućnosti na sobnoj temperaturi. Reakciju s Lawessonovim reagensom općenito se provodi u reakcijski inertnom otapalu, poput benzena ili toluena, po mogućnosti toluenu, na temperaturi od približno sobne temperature do približno temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti približno na temperaturi refluksa.

Zatvaranje benzotiazolskog prstena i uklanjanje zaštite s dušika, kako bi se dobilo traženi spoj formule IF, može se postići reakcijom spoja formule XI s kalij-heksacijanoferatom(III) i natrij-hidroksidom u smjesi vode i metanola ($NaOH/CH_3OH$), na temperaturi od oko 50-70 °C, po mogućnosti približno na 60 °C, u trajanju od približno 1,5 sati.

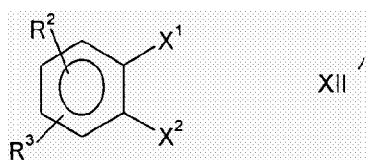
Shema 7 ilustrira postupak dobivanja spoja formule III, upotrijebljenog kao polazni materijal u postupku iz Sheme 1, ili spoja formule IG, gdje R^2 i R^3 tvore prsten (obilježen s "A" u Shemi), kao što je definirano gore, u definiciji spojeva formule I. U pogledu Sheme 7, spoj formule XII, gdje X^1 i X^2 se neovisno bira između klora, fluora, broma i joda, no gdje najmanje jedan od X^1 i X^2 je Br- ili I-, reagira s ciklopentadienom, u prisustvu magnezija, u THF-u, dioksanu ili nekom drugom eterskom otapalu, na temperaturi od oko 40-100 °C, po mogućnosti približno na temperaturi refluksa,

kako bi se dobilo spoj formule XIII. Reakcijom dobivenog spoja formule XIII s *N*-metilmorfolin-*N*-oksidom (NMO) i osmij-tetroksidom u acetonu, približno na sobnoj temperaturi, dobije se odgovarajući spoj formule XIII A.

5 Spoj formule XIII A zatim se sljedećim postupkom prevede u odgovarajući spoj formule XIV. Najprije spoj formule XIII A reagira s natrij-perjodatom u smjesi kloriranog ugljikovodika, po mogućnosti dikloretana (DCE) i vode ili s olovo-tetraacetatom u kloriranom ugljikovodičnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C približno do sobne temperature, kako bi se dobilo dialdehidni ili glikalni međuprodukt. Produkt ove reakcije zatim reagira s benzilaminom i natrij-triacetoksibor-hidridom u kloriranom ugljikovodičnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C približno do sobne temperature, po mogućnosti približno na sobnoj temperaturi, kako bi se dobilo traženi spoj formule XIV. Uklanjanjem benzilne grupe iz spoja formule XIV dobije se spoj formule III (u odsustvu prstena A) ili IG (uz prsten A). Ovo se može postići postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, primjerice izbornom reakcijom slobodne baze s 1 ekvivalentom kiseline, npr. klorovodične kiseline, (kako bi se dobilo odgovarajuću kiselu adicijsku sol), nakon čega slijedi hidrogenoliza uz paladij-hidroksid u metanolu, približno na sobnoj temperaturi.

15 U gore opisanom koraku reduktivnog aminiranja i kroz cijeli ovaj dokument također može se upotrijebiti alternative benzilaminu, poput amonijaka, hidroksilamina, alkoksiamina, metilamina, alilamina i supstituiranih benzilamina (npr. difenilmetilamina i 2- i 4-alkoksi supstituiranih benzilamina). Može ih se upotrijebiti kao slobodne baze, ili kao njihove soli, po mogućnosti njihove acetatne soli, zatim ih se može ukloniti postupcima opisanim za svakog od njih, u T.W. Greene i G.M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*", (John Wiley & Sons, New York, (1991.)).

20 Postupak iz Sheme 7 također može se upotrijebiti u dobivanju spoja formule I, gdje R² i R³ ne tvore prsten i oba nisu vodik, zamjenom polaznog materijala formule XII odgovarajućim spojem formule XII'



25 Alternativno se spoj formule XIII može prevesti, postupcima opisanim niže i u Shemi 8, u spojeve formule XIV ili formule IG ili formule III.

30 Alternativni načini dobivanja spoja formule III', ili, ako je pogodno, IG', ilustrirani su u Shemi 7A. Ovaj postupak može se primijeniti u dobivanju spoja formule I, gdje R¹ je vodik, a R² i R³ su definirani kao gore, s izuzetkom kada R² i R³ su hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, ((C₁-C₆)alkil)₂amino, -C(=O)R¹³ ili -(C₁-C₆)alkilen-C(=O)R¹³.

35 U pogledu Sheme 7A, korak 1 je esterificiranje karboksilne kiseline. Karboksilnu kiselinu formule XXVI obrađuje se Lewisovim kiselinskim katalizatorom, poput bor-trifluorida, ili kiselinskim katalizatorom, poput sumporne kiseline, klorovodične kiseline, *p*-toluensulfonske kiseline, metansulfonske kiseline, trifluoroctene kiseline ili bromovodična kiseline, po mogućnosti sumpornom kiselinom, u alkoholnom otapalu poput metanola, etanola, propanola, butanola, pentanola ili heksanola, po mogućnosti metanolu, na temperaturi između 25 i 120 °C, po mogućnosti na 65 °C, u trajanju od 30 minuta do 24 sata, po mogućnosti 4 sata, kako bi se dobilo spoj formule XXVIIA.

40 Korak 2 Sheme 7A dobivanje je cijanhidrina. Keton formule XXVIIA obradi se Lewisovim kiselinskim katalizatorom, poput cink-jodida, cink-triflata, trimetilsilil-triflata, trimetilsilil-jodida, aluminij-klorida, kositar(II)-klorida ili trimetilaluminija, po mogućnosti cink-jodidom, ili uz katalizu kalij-cijanidom i s [18]-kruna-6, te trimetilsilil-cijanidom, u otapalu poput acetonitrila, toluena, metilen-klorida, etil-acetata, izopropil-acetata, metil-*tert*-butil-etera ili tetrahidrofurana, po mogućnosti smjesi acetonitrila i toluena, na temperaturi između 0 i 100 °C, po mogućnosti na 50 °C, u trajanju između 1 i 24 sata, po mogućnosti 5 sati, kako bi se dobilo spoj formule XXVIII A.

45 Korak 3 Sheme 7A je reakcija hidrogenolize. Nitril formule XVIII A obradi se kiselinskim katalizatorom poput *p*-toluensulfonske kiseline, metansulfonske kiseline, klorovodične kiseline, sumporne kiseline, fosforne kiseline ili trifluoroctene kiseline, po mogućnosti *p*-toluensulfonskom kiselinom, uz paladijski katalizator poput paladija na ugljiku ili paladij-hidroksida na ugljiku, po mogućnosti paladij-hidroksid na ugljiku, u otapalu poput metanola, etanola, izopropanola, butanola, propanola, etil-acetata, izopropil-acetata ili toluena, po mogućnosti metanolu, pod tlakom vodika od 103-700 kPa (15-100 psi), po mogućnosti 350 kPa (50 psi), u trajanju između 2 i 72 sata, po mogućnosti 24 sata, kako bi se dobilo spoj formule XXIX A.

55 Korak 4 Sheme 7A dobivanje je amida. Amin formule XXIX A obradi se bazom poput natrij-*tert*-butoksida, natrij-metoksida, natrij-etoksida, natrij-hidroksida, kalij-*tert*-butoksida, kalij-metoksida, kalij-etoksida, kalij-hidroksida,

natrij-karbonata, kalij-karbonata, cezij-karbonata, natrij-hidrida, trietilamina, metilimidazola, lutidina, piridina, metilmorfolina, etilmorfolina ili diizopropiletilamina, po mogućnosti natrij-*tert*-butoksidom, u otapalu poput metanola, etanola, izopropanola, etil-acetata, acetonitrila ili toluena, po mogućnosti metanolu, na temperaturi između 0 i 120 °C, po mogućnosti na 65 °C, u trajanju između 30 minuta i 72 sata, po mogućnosti 2 sata, kako bi se dobilo spoj formule XXX.

Korak 5 Sheme 7A redukcija je amida. Amid formule XXX obrađuje se reducensom, poput boran-tetrahidrofuranskog kompleksa, diborana, boran-dimetil-sulfidnog kompleksa, litij-aluminij-hidrida ili kombinacijom natrij-bor-hidrida i bor-trifluorida, po mogućnosti kombinacijom natrij-bor-hidrida i bor-trifluorida, u otapalu poput tetrahidrofurana, 1,2-dimetoksietana, 1,2-dietoksietana, diizopropil-etera, 1,4-dioksana ili metil-*tert*-butil-etera, po mogućnosti tetrahidrofuranu, na temperaturi između 0 i 80 °C, po mogućnosti na 50 °C, u trajanju između 1 i 24 sata, po mogućnosti 5 sati. Produkt se izdvoji kristaliziranjem, u obliku soli kiseline poput *p*-toluensulfonske kiseline, metansulfonske kiseline, klorovodične kiseline, oksalne kiseline, limunske kiseline ili octene kiseline, po mogućnosti *p*-toluensulfonske kiseline, u otapalu poput izopropanola, heksana, acetona, etil-acetata, metil-etil-ketona ili toluena, po mogućnosti izopropanolu, kako bi se dobilo solni oblik spojeva formule IG ili III.

Sheme 8, 9 i 10 ilustriraju postupke dobivanja spoja formule I, gdje R¹ je vodik, a R² i R³ predstavljaju niz različitih supstituenata, kao što je definirano gore, no ne tvore prsten.

Shema 8 ilustrira varijaciju postupka prikazanog u Shemi 7, kojeg se može upotrijebiti u dobivanju spoja istovjetnog spoju formule III, s tim što je benzo prsten supstituiran s grupom fluor, grupom alkoksi ili bilo kojom drugom pogodnom grupom R² i/ili R³ (R¹⁸ u Shemi 8). Ovaj spoj prikazan je u Shemi 8 kao kemijska struktura 1H. U pogledu Sheme 8, gdje, primjerice, R¹⁸ je F, 1,3-difluorbenzen reagira s jakom bazom poput dialkilamida alkalnog metala ili alkiliranog (ili ariliranog) alkalnog metala u eterskom otapalu poput etil-etera ili THF-a, na temperaturi ispod -50 °C, nakon čega slijedi gašenje jodom ili *N*-jodsukcinamidom kako bi se dobilo 1,3-difluor-2-jodbenzen. Spoj 1,3-difluor-2-jodbenzen (strukturna formula XVI u Shemi 8) zatim se nizom reakcija (predstavljenih u Shemi 8 kao XVI□XVII□XVIII□XIX□IH), analognim nizu reakcija opisanih gore i ilustriranih u Shemi 7 ili Shemi 8A, u prevođenju spojeva formule XIII u one formule IG ili III, prevede u spoj formule IH. Prevođenje spoja formule XVI u spoj formule XVII također se može postići obradom smjese spoja formule XVI i ciklopentadiena alkil-litijemskim reagensom, po mogućnosti *n*-butillitijem, u inertnom ugljikovodičnom otapalu poput petroletera, toluena ili metilcikloheksana, na temperaturi od oko -20 °C približno do sobne temperature, po mogućnosti na oko 0 °C. Ovaj postupak jednako je djelotvoran u postizanju prevođenja, kao što je iznijeto niže, u Shemi 7, sa ili bez prisutne grupe R¹⁸.

Spoj formule IH zatim se postupcima opisanim gore za sintezu spoja formule IV u Shemi 1 može prevesti u odgovarajući derivat formule XX sa zaštićenim dušikom. Nitriranjem spoja formule XX, postupkom opisanim gore u dobivanju spoja formule IX u Shemi 6, dobije se spoj formule XXI, gdje benzo prsten je istodobno supstituiran grupama fluor i nitro, grupama alkoksi i nitro, odnosno supstituentom R¹⁸ i nitro grupom. Spoj formule XXI može se upotrijebiti u dobivanju niza spojeva formule I, gdje jedan od R² i R³ je fluor, postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, primjerice, najprije prevođenjem nitro grupe u amino grupu, te prevođenjem amino grupe u niz drugih supstituenata, kao što je ilustrirano u Shemi 10, zatim uklanjanjem zaštitne grupe za dušik.

Spoj formule XXI ponaša se kao regioizomerni funkcionalni ekvivalent spojeva formula IIA, VIA i XXII po tome što atom fluora u formuli XXI reagira slično grupama nitro i Y u formulama IIA, VIA i XXII, te ga se, prema tome, može podvrgnuti istom nizu reakcija, kao što je opisano gore za potonja tri spoja, pružajući alternativne načine dobivanja produkata takvih reakcija. Slično tome, grupu alkoksi u formuli XXI (R¹⁸ = alkoksi) može se prevesti u izomerne produkte, kao što je opisano gore. Također se trifluormetansulfonatni ester takvog hidroksi derivata može ponašati poput Y-grupe, kao što je opisano gore.

Dobivanje spojeva formule I, gdje R² = -O(C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)alkil ili aril, gdje aril je definiran kao gore u definiciji formule I, a R³ je H ili jedan od ostalih supstituenata opisanih gore u definiciji formule I, može se provesti kao što je opisano gore i ilustrirano u Shemi 8 zamjenom jednog od atoma fluora u spoju formule XV -O-(C₁-C₆)alkilom, (C₁-C₆)alkilom odnosno arilom.

Shema 8A ilustrira alternativni postupak dobivanja spoja formule I, gdje R² i R³ su definirani kao gore, s izuzetkom (C₂-C₆)alkenila, (C₂-C₆)alkinila ili nitro (IH'), kao što je prikazano). Korak 1 Sheme 8A je oksidiranje, nakon kojeg slijedi reduktivno aminiranje. Benzonorbordienski derivat formule XVII' najprije se obrađuje ozonom dok otopina ne poplavi, na temperaturi između 0 °C i -78 °C, po mogućnosti -78 °C, u otapalu poput metanola ili diklormetana, po mogućnosti metanolu. Dobiveni ozonid reducira se hidrogenolizom, na temperaturi između -78 °C i sobne temperature, po mogućnosti između 0 °C i sobne temperature, uz platinski ili paladijski katalizator, poput platina-oksida, platine na ugljiku, paladija na ugljiku ili paladija na ugljiku, po mogućnosti 5 % platine na ugljiku, u trajanju između 5 minuta i 6

sati, po mogućnosti 1 sat, u atmosferi vodika, pod tlakom između 103 i 700 kPa (15 i 100 psi), po mogućnosti između 207 i 350 kPa (30 i 50 psi). Dalje se u reakcijsku smjesu dodaje arilmetilamin, poput benzilamina, 4-metoksibenzilamina ili 3,4-dimetoksibenzilamina, po mogućnosti benzilamina, na sobnoj temperaturi, uz kiselinski katalizator poput mravlje kiseline, octene kiseline, *p*-toluensulfonske kiseline, oksalne kiseline ili klorovodične kiseline, po mogućnosti mravlju kiselinu, a hidrogenolizu se nastavlja u trajanju između 1 i 12 sati, po mogućnosti 4 sata, pod tlakom vodika između 103 i 700 kPa (15 i 100 psi), po mogućnosti 350 kPa (50 psi), kako bi se dobilo spoj formule XIX', gdje Ar je arilna grupa.

Korak 2 Sheme 8A reakcija je hidrogenolize. Spoj formule II obrađuje se kiselinom poput *p*-toluensulfonske kiseline, klorovodične kiseline, sumporne kiseline, octene kiseline, mravlje kiseline ili metansulfonske kiseline, po mogućnosti *p*-toluensulfonskom kiselinom, uz paladijski katalizator poput paladij-hidroksida na ugljiku ili paladija na ugljiku, po mogućnosti paladij-hidroksid na ugljiku, u otapalu poput metanola, etanola, izopropanola, etil-acetata ili metil-acetata, po mogućnosti metanolu, pod tlakom vodika između 103 i 700 kPa (15 i 100 psi), po mogućnosti 350 kPa (50 psi), na temperaturi između sobne temperature i 60 °C, po mogućnosti 40 °C, u trajanju između 1 i 48 sati, po mogućnosti 15 sati. Produkt kristalizira u obliku soli, ovisno o tome koju kiselinu se upotrijebi kao katalizator, u otapalu poput izopropanola, heksana, acetona, etil-acetata, metil-etil-ketona ili toluena, po mogućnosti u smjesi izopropanola i heksana, kako bi se dobilo spoj formule IH'.

Shema 9 ilustrira postupke dobivanja spoja formule I, gdje: (a) R¹ je vodik, a R² je R⁷R⁸NO₂S-; (b) i R¹ i R² su klor; i (c) R¹ je vodik, a R² je R¹³C(=O)-. Ovi spojevi prikazani su u Shemi 9 kao spojevi formula IJ, IK odnosno IL.

U pogledu Sheme 9, spojeve formule IJ može se dobiti reakcijom spoja formule IV s 2 ili više ekvivalenata halogensulfonske kiseline, po mogućnosti klorosulfonske kiseline, na temperaturi od oko 0 °C približno do sobne temperature. Reakcijom tako dobivenog derivata klorosulfonske kiseline s aminom formule R⁷R⁸NH, gdje R⁷ i R⁸ su definirani kao gore, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne grupe za dušik, dobije se traženi spoj formule IJ.

Spojeve formule IK može se dobiti reakcijom spoja formule IV s jod-trikloridom u kloriranom ugljikovodičnom otapalu, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne grupe za dušik. Reakciju s jod-trikloridom tipično se provodi na temperaturi od oko 0 °C do približno sobne temperature, a po mogućnosti se provodi približno na sobnoj temperaturi. Na sličan način se reakcijom spoja IV s *N*-jodsukcinamidom ili *N*-bromsukcinimidom, u trifluormetansulfonskoj kiselini kao otapalu, može dobiti mono- ili dibromirane ili mono- ili dijodirane spojeve, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne grupe za dušik, kao što je opisano gore.

Reakcijom spoja formule IV s kiselinskim halogenidom formule R¹³COCl ili kiselinskim anhidridom formule (R¹³CO)₂O, u ili bez reakcijski inertnog otapala, poput kloriranog ugljikovodičnog otapala, po mogućnosti metilen-kloridu, u prisustvu Lewisove kiseline poput aluminij-klorida, na temperaturi od oko 0-100 °C, nakon čega slijedi uklanjanje zaštite s dušika, dobije se spoj formule IL. Reakciju s kiselinskim halogenidom ili anhidridom može se provesti uz ostale poznate Lewisove kiseline ili postupcima Friedel-Craftsovog aciliranja, poznatih u ovom području tehnike.

Ovdje opisane reakcije u kojima se -NO₂, -SO₂NR⁷R⁸, -COR¹³, I, Br ili Cl uvadaju u spoj formule IV, kao što je prikazano u Shemi 9 i opisano gore, može se provesti na bilo kojem analognom spoju gdje R² je vodik, (C₁-C₆)alkil, halogen, (C₁-C₆)alkoksi ili -NHCONR⁷R⁸, kako bi se dobilo spojeve formule I, gdje R² i R³ su definirani kao u definiciji spojeva formule I, gore.

Spojeve istovjetne onima formule II, no koji zadržavaju zaštitnu grupu za dušik, može se prevesti u odgovarajuće *O*-acil supstituirane spojeve, tj. spojeve kod kojih je grupa -C(=O)R¹³ u formuli IL zamijenjena grupom -O-C(=O)R¹³, Baeyer-Villigerovim postupcima, dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Dobivene spojeve može se djelomično hidrolizirati, kao što je opisano u Primjeru 35, kako bi se dobilo odgovarajuće hidroksi supstituirane spojeve, zatim alkilirati kako bi se dobilo odgovarajuće alkoksi supstituirane spojeve. Također, kao što je opisano u Primjeru 36, takve *O*-acil supstituirane spojeve može se upotrijebiti u dobivanju različito supstituiranih benzizoksazola.

Shema 10 ilustrira postupke dobivanja spojeva formule, gdje: (a) R¹ je vodik, a R² je klor; (b) R¹ je vodik, a R² je cijano; (c) R¹ je vodik, a R² je amino; i (d) R¹ je vodik, a R² je R¹³C(=O)N(H)-. Ovi spojevi prikazani su u Shemi 10 kao spojevi formule IM, IN, IP odnosno IQ.

Spojeve formule IM može se dobiti iz spojeva formule IX' tvorbom diazonijske soli pomoću, primjerice, nitrita alkalnog metala uz jaku mineralnu kiselinu (npr. klorovodičnu kiselinu, bromovodičnu kiselinu) u vodi, nakon čega slijedi reakcija s halogenidnom sol bakra, poput bakar(I)-klorida. Uklanjanjem zaštite s dušika postupcima opisanim gore dobiva se traženi spoj formule IM. Također se može upotrijebiti alternativne postupke dobivanja diazonijske soli, što stručnjaci u ovom području tehnike poznaju i upotrebljavaju u praksi. Gore navedenu reakciju općenito se provodi u rasponu temperatura od oko 0-60 °C, po mogućnosti na oko 60 °C, u trajanju od oko 15 minuta do jednog sata.

Reakcijom diazonijske soli, dobivene kao što je opisano gore, s kalij-jodidom u vodenom mediju osigurava se analogni jodidni derivat. Ovu reakcija općenito se provodi na temperaturi od oko 0 °C približno do sobne temperature, po mogućnosti približno na sobnoj temperaturi. Dobiveni spoj, ili njegov *N-tert*-butilkarbonatom zaštićeni oblik, može se upotrijebiti u dobivanju odgovarajućeg cijano derivata reakcijom s bakar(I)-cijanidom i natrij-cijanidom u DMF-u, *N,N*-dimetilpropilurei (DMPU) ili DMSO-u, po mogućnosti DMF-u, na temperaturi od oko 50-180 °C, po mogućnosti oko 150 °C. Uklanjanjem zaštite s dušika, kao što je opisano gore, dobije se traženi spoj formule IM.

Gore opisani jodidni derivat također može se upotrijebiti u dobivanju niza drugih supstituenata, poput arilnih, acetilenskih i vinilnih supstituenata, kao i odgovarajućih karbonilnih estera i amida, postupcima uz katalizu paladijem ili niklom, poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, poput Heckove, Suzukijeve i Stilleove kondenzacije i Heckovog karboniliranja. Ove spojeve i one druge gdje R² je halogen, alkil, alkoksi itd. može se slično derivirati funkcionalnim grupama kako bi se dobilo spojeve gdje R² i R³ su definirani kao gore.

Uklanjanjem zaštite s dušika u spoju formule IX' dobije se spoj formule IP. Spoj formule IX' može reagirati s acilnom grupom formule R¹³COCl ili (R¹³CO)₂O, postupcima opisanim gore, nakon čega slijedi uklanjanje zaštite s dušika, kako bi se dobilo spojeve formule IQ. Na sličan način se obradom zaštićenog amina spojem formule R¹³SO₂X, gdje X je klor ili brom, nakon čega slijedi uklanjanje zaštite s dušika, dobije odgovarajući sulfonamidni derivat.

Kao što je napomenuto gore, pogodne zaštitne grupe za amine, koje se, alternativno, može upotrijebiti u postupcima opisanim u ovom dokumentu, uključuju -COCF₃, -COCCl₃, -COOCH₂CCl₃, -COO(C₁-C₆)alkil i -COOCH₂C₆H₅. Ove grupe može se ukloniti postupcima za svaku opisanim u Greene i drugi: "*Protective Groups in Organic Chemistry*", kao što se navodi gore. Slučajevi gdje se bi zaštitne grupe modificiralo pod reakcijskim uvjetima, poput, npr. grupe -COOCH₂C₆H₅ tijekom nitriranja, još uvijek dopuštaju da se u navedenim postupcima postupa, kao što je opisano, s navedenom modificiranom zaštitnom grupom. Gdje je to pogodno, moguće je modificirati redoslijed ugradnje zaštitnih grupa i/ili postupke uvođenja ili modifikacije funkcionalnih grupa.

U svakoj od reakcija razmatranih gore ili ilustriranih u Shemama 1-10, gore, tlak nije kritičan, osim ako se drugačije ne navede. Općenito su prihvatljivi tlakovi od oko 51-510 kPa (oko 0,5-5 atm), gdje je poželjan atmosferski tlak, tj. oko 100 kPa (oko 1 atm), s obzirom na jednostavnost upotrebe.

Spojeve formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli (nadalje "aktivni spojevi") može se primijeniti oralno, transdermalno (npr. flasterom), intranazalno, sublingvalno, rektalno, parenteralno ili topikalno. Poželjna je transdermalna i oralna primjena. Ove spojeve najpoželjnije se primjenjuje u obliku doziranja u rasponu od oko 0,01-1500 mg dnevno, po mogućnosti od oko 0,1-300 mg dnevno, u pojedinačnoj ili podijeljenim dozama, iako su nužno moguće varijacije, ovisno o tjelesnoj težini i stanju subjekta kojeg se liječi, te određenom odabranom načinu primjene. Međutim, najpoželjnije se upotrebljava razinu doziranja u rasponu od oko 0,001-10 mg/kg tjelesne težine dnevno. Osim toga, varijacije su moguće i ovisno o tjelesnoj težini i stanju osoba koje se liječi i njihovih individualnih odgovora na navedeni lijek, kao i o tipu odabrane farmaceutske formulacije i trajanju i intervalu provođenja primjene. U nekim slučajevima, razine doziranja niže od donje granice gore navedenog raspona mogu biti više no adekvatne, dok u drugim slučajevima može se upotrijebiti i veće doze, bez izazivanja bilo kakvih štetnih nuspojava, uz uvjet da se takve veće doze najprije podijeli u nekoliko malih doza namijenjenih primjeni u trajanju od dana.

Aktivne spojeve može se primijeniti kao takve, ili u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim podlogama ili razrjeđivačima, bilo kojim od nekoliko gore navedenih načina. Osobito se aktivne spojeve može primijeniti u nizu različitih oblika doziranja, npr. može ih se kombinirati s različitim farmaceutski prihvatljivim inertnim podlogama u obliku tableta, kapsula, transdermalnih flastera, pastila, dražeja, tvrdih bombona, prašaka, sprejeva, krema, melema, supozitorija, želea, gelova, pasta, losiona, masti, vodenih suspenzija, otopina za injekcije, ljekovitih napitaka, sirupa i sl. Takve podloge uključuju krute razrjeđivače ili punila, sterilne vodene medije i različite netoksična organska otapala. Osim toga, oralne farmaceutske kompozicije može se pogodno zasladiti i/ili aromatizirati. Općenito, aktivni spojevi dolaze u takvim oblicima doziranja u razinama koncentriranja raspona od oko 5,0-70 %, težinski.

Prilikom oralne primjene tablete koje sadrže različita inertna pomoćna sredstva, poput mikrokristalne celuloze, natrij-citrata, kalcij-karbonata, dikalcij-fosfata i glicina, može se upotrijebiti uz različita sredstva za raspadanje, poput škroba (po mogućnosti kukuruznog, krumpirovog ili topiokinog škroba), alginske kiseline i određenih složenih silikata, zajedno s granulirajućim vezivima, poput polivinilpirolidona, saharoze, želatine i arapske gume. Osim toga, prilikom tabletiranja može se upotrijebiti i maziva, poput magnezij-stearata, natrij-lauril-sulfata i talka. Krute pripravke sličnog tipa također može se upotrijebiti kao punila u želatinskim kapsulama; poželjni materijali s tim u vezi također uključuju laktozu odnosno mliječni šećer, kao i visokomolekulske polietilen-glikole. Kada su prilikom oralne primjene poželjne vodene suspenzije i/ili ljekoviti napici, aktivni sastojak može se kombinirati s različitim sladilima i aromama, bojama i,

ako se želi, emulgirajućim (emulgatori) i/ili suspendirajućim sredstvima, zajedno s razrjeđivačima poput vode, etanola, propilen-glikola, glicerola i različitih njihovih kombinacija.

- 5 Prilikom parenteralne primjene može se upotrijebiti otopinu aktivnog spoja bilo u sezamovom ili kikirikijevom ulju ili u vodenoj otopini propilen-glikola. Vodene otopine trebalo bi pogodno puferirati (po mogućnosti na pH > 8), a po potrebi najprije izotonizirati tekući razrjeđivač. Vodene otopine pogodne su za intravenske injekcije. Uljne otopine pogodne su za intraartikularne, intramuskularne i supkutane injekcije. Pripravu svih ovih otopina pod sterilnim uvjetima lako se postiže standardnim farmaceutskim tehnikama dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.
- 10 Aktivne spojeve također se može primijeniti i topikalno, a to se može provesti kremama, flasterima, želeima, gelovima, pastama, mastima i sl., u skladu sa standardnom farmaceutskom praksom.

BIOLOŠKI TEST

- 15 Djelotvornost aktivnih spojeva u supresiji vezanja nikotina na specifična receptorska mjesta određuje se sljedećim postupkom, koji je modifikacija postupaka koje osigurali P.M. Lippiello i K.G. Fernandes (*"The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm."*, 29, 448-54, (1986.)); i D.J. Anderson i S.P. Arneric (*"Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cytisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine in Rat Brain, European J. Pharm."*, 253, 261-67, (1994.)).

Postupak

- 20 Mužjake Sprague-Dawley štakora (200-300 g), dobavljene od strane firme Charles River, smješta se u grupe u visećim kavezima od nehrđajuće čelične žice i održava na 12 satnom ciklusu svjetlo/mrak (period svjetla od 7 sati ujutro do 7 sati uvečer). Drži ih se na standardnoj Purina Rat Chow smjesi i vodi bez ograničenja.

- Štakore se žrtvuje dekapitiranjem (obezglavljenjem). Mozgove se ukloni odmah nakon dekapitiranja. Membrane se dobije iz moždanog tkiva, postupcima Lippiello i Fernandez (*"Molec. Pharmacol."*, 29, 448-454, (1986.)), uz izvjesne modifikacije. Izvadi se cijele mozgove, ispere ledeno hladnim puferom i homogenizira na temperaturi od 0 °C, u 10 volumena pufera (tež./vol.), uz upotrebu uređaja Brinkmann Polytron™, podiok 6, 30 sekundi. Pufer je 50 mM Tris HCl, na pH 7,5, na sobnoj temperaturi. Homogenat se sedimentira centrifugiranjem (10 minuta; 50.000 × g; na temperaturi od 0-4 °C). Supernatant se odlije, a membrane blago resuspendira na uređaju Polytron, te ponovo centrifugira (10 minuta; 50.000 × g; 0-4 °C. Nakon drugog centrifugiranja membrane se resuspendira u puferu za testiranje, koncentracije 0,1 g/100 ml. Sastav standardnog pufera za testiranje je 50 mM Tris HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, uz pH 7,4 na sobnoj temperaturi.

- Rutinske testove provodi se u epruvetama od borosilikatnog stakla. Smjesu za testiranje tipično čini 0,9 mg membranskog proteina u konačnom inkubacijskom volumenu od 1,0 ml. Pripremi se tri grupe epruveta, gdje epruvete u svakoj grupi sadrže 50 μl vehikuluma, kontrolu, odnosno otopinu ispitivanog spoja. U svaku epruvetu doda se 200 μl [³H]-nikotina u puferu za testiranje, nakon čega se doda 750 μl suspenzije membrana. Konačna koncentracija nikotina u svakoj epruveti iznosi 0,9 nM. Konačna koncentracija citizina u kontroli iznosi 1 μM. Vehikulum čini deionizirana vode s 30 μl 1 N octene kiseline na 50 ml vode. Ispitivane spojeve i citizin otopi se u vehikulumu. Testove se započne vrtloženjem nakon dodavanja suspenzije membrana u epruvetu. Uzorke se inkubira na temperaturi od 0-4 °C, u vodenoj kupelji na ledu, uz trešnju. Inkubacije se završi brzim filtriranjem pod vakuumom kroz Whatman GF/B™ filtre od staklenih vlakana, uz pomoć Brandel™ uređaja za prikupljanje velike količine tkiva. Nakon početnog filtriranja smjese za testiranje filtre se 2 × ispere ledeno hladnim puferom za testiranje (5 m svaki). Filtre se zatim stavi u fižale za odbrojavanje i snažno miješa s 20 ml Ready Safe™ (Beckman) scintilacijske tekućine prije kvantificiranja radioaktivnosti. Uzorke se mjeri u LKB Wallach Rackbeta™ tekućinskom scintilacijskom brojaču, djelotvornosti od 40-50 %. Sve konačne vrijednosti daje se u triplikatu.

Proračuni

- Specifično vezanje (C) na membranu razlika je između ukupnog vezanja u uzorcima koji sadrže samo vehikulum i membranu (A) i nespecifičnog vezanja u uzorcima koji sadrže membranu i citizin (B), tj.

$$\text{Specifično vezanje (C)} = (\text{A}) - (\text{B}).$$

Specifično vezanje u prisustvu ispitivanog spoja (E) razlika je između ukupnog vezanja u prisustvu ispitivanog spoja (D) i nespecifičnog vezanja (B), tj. (E) = (D) - (B).

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

Spojevi prema ovom izumu ispitivani u gore navedenom testu pokazuju IC₅₀ vrijednosti < 10 μM.

5 Sljedeći eksperimentalni primjeri ilustriraju, no ne ograničuju opseg zaštite ovog izuma.

Primjer 1

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

1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen

(Utemeljeno posve ili djelomice na a) G. Wittig i E. Knauss: "Chem. Ber.", 91, 895, (1958.); b) D.J. Muir i J.B. Stothers: "Can. J. Chem.", 71, 1290., (1993.))

15 Magnezijeve strugotine (36,5 g, 1,5 M) miješa su u bezvodnom THF-u (250 ml) u suhoj trogrolj tikvici od 2 l okruglog dna, opremljenoj neegalizirajućim lijevkom za dodavanje od 250 ml, adapterom za protok dušika (N₂), mehaničkom miješalicom i djelotvornim kondenzatorom, opremljenim adapterom za protok N₂. Tikvicu se miješa i grije do refluksa uklonjivim plaštem za grijanje. Doda se 2-fluorbrombenzen (2 g), zatim i 1 ml 3 N etilmagnezij-bromida (EtMgBr u THF-u). Lijevak za dodavanje napuni se smjesom ciklopentadiena (94,4 g, 1,43 M, dobiven postupkom opisanim u: 20 "Org. Syn., Col.", svezak V, 414-418) i bromfluorbenzena (250 g, 1,43 M) koju se u odvojenoj tikvici održava na 0 °C u ledenoj kupelji, te kanilom prebaci u lijevak za dodavanje. Kako bi se olakšalo inicijaciju dodaje se (~4 ×) male obroke (~1 ml) smjese. Reakciju se započne (egzotermna, kondenziranje pare) nakon ~15 minuta, plašt za grijanje ukloni, a sadržaj lijevka za dodavanje ukapava brzinom kojom se održava refluks (1,5 sati). Ponovno se postavi plašt za 25 grijanje, a refluks održava 1,5 sati.

(TLC: (*thin layer chromatography*, tankoslojna kromatografija): 100 % heksani, R_f 0,67).

30 Reakcijsku smjesu ohladi se do sobne temperature i ugasi s H₂O (500 ml), te pažljivo s 1 N HCl (200 ml; u reakciji s nepotrošenim Mg razvija se H₂). Kako bi se otopilo krutine doda se ~50 ml koncentrirane HCl. Ukupno trajanje dodavanja/gašenja je ~1 sat. Doda se zasićena vodena otopina natrij-klorida (NaCl) (300 ml), a produkt ekstrahira heksanima do potrošnje aktivnog produkta kalij-permanganata (KMnO₄). (4 × ~250 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se zasićenom otopinom NaHCO₃ (250 ml), osuši natrij-bikarbonatom (?) (Na₂SO₄) i koncentrira do ulja (~200 g). Produkt se destilira na 78-83 °C na 15 mm (stupca žive?) (131 g, 64 %). (Alternativni radni postupak opisali su Fieser i 35 Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", svezak I, str. 419, Wiley, NY, NY., (1967.)).

1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2,3-diol

40 (Osim za radni postupak i upotrijebljenu količinu OsO₄, na temelju V. VanRheenen, D.Y. Cha i W.M. Hartley: "Org. Syn.", 6, 342, (1988.)).

U troglu tikvicu od 2 l okruglog dna, opremljenoj adapterom za protok dušika (N₂), te mehaničkom miješalicom, prebaci se 1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen (79,5 g, 560 mmol) miješan u acetonu (800 ml) i H₂O (100 ml) i 45 *N*-metilmorfolin-*N*-oksid (67,5 g, 576 mmol). Tome se doda osmij-tetroksid (OsO₄) (15 ml 15 mol. % otopine *t*-butil-alkohola, 1,48 mmol, 0,26 mol. %), a smjesu snažno promiješa. Nakon 60 sati reakcijsku smjesu se filtrira, a bijeli produkt ispere acetonom i osuši na zraku (60,9 g). Matičnu tekućinu koncentrira se do uljaste krutine: trituiranjem acetonom, filtriranjem i ispiranjem acetonom dobije se (27,4 g, ukupno 88,3 g, 89 %).

(TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f ~0,5).

50 Talište: 176-177,5 °C.

10-benzil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

55 (Na temelju A.F. Abdel-Magid, K.G. Carson, B.D. Harris, C.A. Maryanoff i R.D. Shah: "J. Org. Chem.", 61, 3849, (1996.); te PH. Mazzocchi i B.C. Stahly: "J. Med. Chem.", 22, 455, (1979.)).

U tikvici od 2 l okruglog dna u atmosferi dušika, s hladnom vodenom kupelji (~10 °C), 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2,3-diol (40 g, 227,3 mmol) miješa se u H₂O (1050 ml) i 1,2-dikloretanu (DCE) (420 ml). Tome se doda natrij-perjodat (NaIO₄) (51 g, 239 mmol) i trietilbenzilamonij-klorid (Et₃BnNCl) (50 mg). Dobivenu smjesu miješa se 1 sat (blaga početna egzoterma), zatim se slojeve razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira DCE-om 60 (200 ml). Organski sloj ispere se s H₂O (4 × 200 ml, ili do prestanka opažanja reakcije na škrob-jodid u vodenoj

tekućini za ispiranje) zatim osuši kroz pamučni čep. Tome se doda benzilamin (25,5 g, 238,6 mmol), smjesu miješa 2 minute, zatim odmah prebaci u natrij-triacetoksibor-hidrid NaHB(OAc)₃/DCE (vidjeti niže), u trajanju od 10 minuta.

5 U odvojenoj tikvici od 2 l okruglog dna u atmosferi dušika magnetski se miješa NaHB(OAc)₃ (154 g, 0,727 mmol) u DCE-u (800 ml) na 0 °C (ledena kupelj). Tome se 10 minuta dodaje gore navedena smjesa, odmah nakon što se pomiješa dialdehid i amin. Dobivenu narančastu smjesu pusti se neka se zagrije do sobne temperature i miješa 30-60 minuta.

10 Reakcijsku smjesu ugasi se dodavanjem zasićene otopine natrij-karbonata (Na₂CO₃) (~300 ml), najprije pažljivo, a smjesu miješa 1 sat (pH 9). Slojeve se razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira s CH₂Cl₂ (2 × 300 ml). Organski sloj ispere se zasićenom vodenom otopinom NaCl (200 ml), osuši kroz pamučni čep, zatim otpara do crvenog ulja. Ulje se otopi u minimalnoj količini Et₂O i filtrira kroz jastučić od silicij-dioksida (7,6-10 cm (3 × 4 in)), uz eluiranje 15 % etil-acetatom (etil-acetat)/heksanima + 1 % 37 % vodene otopine amonij-hidroksida (NH₄OH), kako bi se uklonilo osnovnu crvenu boju. Koncentriranjem se dobije svijetložuto ulje (48,5 g, 194,8 mmol, 85,7 %).

15 (TLC: 10 % etil-acetat/heksani R_f 0,75).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (m, 7H), 6,89 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,67 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H).
 20 APCI MS m/e 250,3 [(M + 1)⁺].

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

(U pogledu alternativne sinteze vidjeti PH. Mazzocchi i B.C. Stahly: "*J. Med. Chem.*", 22, 455, (1979).)

25 10-benzil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (70,65 g, 284 mmol) miješa se u etil-acetatu (250 ml) i polako i uz hlađenje (ledena kupelj) obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (1,03 ekv.). Dobiveni talog filtrira se i ispere etil-acetatom. Krutine se otopi u metanolu (250 ml), u Parrovoj boci. Tome se doda Pd(OH)₂ (7 g 20 % tež./C), a smjesu 24 sata tresu pod tlakom H₂ od 280-350 kPa (40-50 psi) ili do gašenja TLC-om. Reakcijsku smjesu filtrira se kroz jastučić od Celite i koncentrira do uljaste krutine. Istu se azeotropira metanolom (metanol) (3 ×), zatim tritirira acetonom, te obradi 30 etil-eterom (Et₂O) kako bi se istaložilo i filtriralo produkt. Koncentriranjem matičnih tekućina i daljnjom obradom dobije se prljavobijelu krutinu (48,95 g, 251 mmol, 88 %).

(TLC: 10 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,2).
 35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).
 APCI MS m/e 160,2 [(M + 1)⁺].

Primjer 2

4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid5 6-fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen

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

- 10 Magnezijevе strugotine (0,66 g, 27,2 mmol) miješa se u bezvodnom THF-u (10 ml) u trogloj tikvici od 75 ml okruglog dna osušenoj na plamenu, opremljenoj neegalizirajućim lijevkom za dodavanje, adapterom za protok dušika (N₂), mehaničkom miješalicom i djelotvornim kondenzatorom, opremljenim adapterom za protok N₂. Tikvicu se miješa i grije do refluksa uklonjivim plaštem za grijanje. Doda se 2,5-difluorbrombenzen (0,1 g), zatim i 3 N EtMgBr u THF-u. Lijevak za dodavanje napuni se homogenom smjesom ciklopentadiena (1,71 g, 25,9 mmol) i 2,5-difluorbrombenzena
- 15 (5,0 g, 25,9 mmol). Kako bi se olakšalo inicijaciju uvodi se (~4 ×) male obroke (~0,2 ml) homogene smjese. Nakon ~15 minuta Reakcijsku smjesu se započne (egzotermija i kondenziranje pare), a grijanje, po potrebi, održava tijekom dodavanja sadržaja iz lijevka za dodavanje. Reakcijsku smjesu se zatim 1 sat drži na refluksu.

- 20 Reakcijsku smjesu ohladi se do sobne temperature i ugasi s H₂O (20 ml), nakon čega slijedi vodena otopina 1 N HCl (20 ml) kako bi se otopilo krutine. Doda se zasićena vodena otopina NaCl (30 ml), a produkt ekstrahira heksanima (4 × 25 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ (25 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira kroz jastučić od silicij-dioksida, uz ispiranje heksanima, i koncentrira do ulja. Kromatografijom na silikagelu, uz eluiranje heksanima, dobije se ulje (780 mg, 19 %).

- 25 (TLC: heksani R_f 0,38).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (br s, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,87 (br s, 2H), 2,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H).

6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2,3-diol

- 30 6-fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen (680 mg, 4,22 mmol) i *N*-metilmorfolin-*N*-oksid (599 mg, 4,43 mmol) miješa se u acetonu (50 ml) i H₂O (5 ml). Tome se doda otopina OsO₄ (0,2 ml, 2,5 %, težinski, otopina u *t*-butil-alkoholu, 0,02 mmol). Nakon 72 sata doda se Florisil (5 g) i zasićena vodena otopina NaHSO₃ (3 ml), te miješa 1 sat. Florisil se odfiltrira, a filtrat koncentrira kako bi se dobilo kristalni produkt, kojeg se triturira acetonom i filtrira (524 mg, 64 %).

- 35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (dd, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 6,75 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 2,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 2,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 10,0, 1,5 Hz, 1H).
GCMS (*gass chromatography-mass spectrometry*, plinska kromatografija-spektrometrija masa) m/c 194 (M⁺).

40 10-benzil-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

- 6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2,3-diol (524 mg, 2,68 mmol) i Et₃NBnCl (10 mg) snažno se miješa u dikloreтанu (15 ml) i H₂O (45 ml), zatim obradi natrij-perjodatom (0,603 mg, 2,82 mmol). Nakon 1,5 sati slojeve se razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira DCE-om (2 × 20 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se s H₂O (4 × 20 ml) do prestanka opažanja reakcije na škrob-jodid u vodenoj tekućini za ispiranje, zatim zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 ml). Organski sloj osuši se kroz pamučni čep, obradi benzilaminom (0,308 ml, 2,82 mmol) i miješa 2 minute, zatim prebaci u lijevak za dodavanje. Ovu otopinu ~10 minuta se dodaje u snažno promiješanu hladnu (0 °C) smjesu NaHB(OAc)₃ (1,82 g, 8,58 mmol) u DCE-u (50 ml). Nakon završetka dodavanja smjesu se 2 sata miješa bez hlađenja. Smjesu se ugasi zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ (100 ml) i miješa 1 sat, zatim se slojeve razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 30 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se zasićenom vodenom otopinom NaCl (50 ml), osuši kroz pamučni čep i koncentrira. Kromatografijom na silikagelu dobije se ulje (520 mg, 80 %).

(TLC: 2 % aceton/CH₂Cl₂ R_f 0,40).

- 55 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,69 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H).

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

10-benzil-4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (390 mg, 1,461 mmol), amonij-formijat (3,04 g, 48,2 mmol) i 10 % Pd(OH)₂/C (30 mg) pomiješa se u metanolu (50 ml) i dovede na refluks u atmosferi N₂, u trajanju od 1,5 sati. Doda se amonij-formijat (1,0 g), a s refluksom nastavi još 30 minuta. Reakcijsku smjesu filtrira se kroz jastučić od Celite, kojeg se ispere metanolom. Filtrat se koncentrira. Ostatke se obradi zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ (30 ml), a produkt ekstrahira metilen-kloridom (CH₂Cl₂) (3 × 25 ml). Organski sloj ispere se zasićenom vodenom otopinom NaCl (50 ml), osuši kroz pamučni čep i koncentrira. Ostatak se obradi s 2 N HCl u metanolu (5 ml) i koncentrira, zatim prebaci u minimalnu količinu metanola i zasiti s Et₂O. Nakon 18 sati miješanja bijele kristale prikupi se filtriranjem (86 mg, 28 %).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,27).

(podaci za slobodnu bazu) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,61 (dd, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H).

APCI MS m/e 178,2 [(M + 1)⁺].

(HCl sol) Talište: 260-262 °C.

Primjer 34-metil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid

Naslovni spoj dobije se postupcima opisanim u Primjerima 1 i 2, počevši s 2-fluor-5-metilbrombenzenom.

(podaci za slobodnu bazu) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H).

APCI MS m/e 174,2 [(M + 1)⁺].

(HCl sol) Talište: 254-255 °C.

Analiza:

Izračunato za: C₁₂H₁₂F₃N·HCl·1/3H₂O:

C, 53,44; H, 5,11; N, 5,19.

Opaženo: C, 53,73; H, 4,82; N, 5,15.

Primjer 44-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid

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

Naslovni spoj dobije se postupcima opisanim u Primjerima 1 i 2, počevši s 2-fluor-5-trifluormetilbrombenzenom.

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

APCI MS m/e 228,2 [(M + 1)⁺].

(HCl sol) Talište: 244-246 °C.

Analiza:

Izračunato za: C₁₂H₁₂F₃N·HCl·1/3H₂O:

C, 53,44; H, 5,11; N, 5,19.

Opaženo: C, 53,77; H, 4,82; N, 5,18.

Primjer 53-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid

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

Naslovni spoj dobije se postupcima opisanim u Primjerima 1 i 2, počevši s 2-fluor-6-trifluormetilbrombenzenom.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67-7,50 (3H), 3,65 (br s, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H).

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

(HCl sol) Talište: 275-277 °C.

Analiza:

Izračunato za: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$:

C, 53,44; H, 5,11; N, 5,19.

Opaženo: C, 53,73; H, 4,83; N, 5,16.

Primjer 6

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

2,6-difluorjodbenzen

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

U promiješanu otopinu *n*-butilitija (*n*-BuLi) (200 ml, 2,5 M/heksani, 0,5 M) i THF-a (500 ml) u atmosferi N_2 doda se 1,3-difluorbenzen (57,05 g, 0,5 M) u THF-u (75 ml) na -78 °C. Kontroliranjem brzine dodavanja unutrašnju temperaturu drži se ispod -70 °C. Ukupno trajanje dodavanja je ~30 minuta. Dobiveni mulj miješa se još 30 minuta, zatim se disperziju obradi otopinom joda (126,9 g, 0,5 M) u THF-u (300 ml), brzinom kojom se unutrašnju temperaturu drži ispod -70 °C. Nakon završetka dodavanja smjesu se pusti neka se zagrije do sobne temperature, obradi s H_2O (100 ml) i 10 % vodenom otopinom $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml), te miješa. Slojeve se razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira heksanima (2×250 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se 10 % vodenom otopinom $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml), H_2O (100 ml), zasićenom vodenom otopinom NaCl (100 ml), osuši (Na_2SO_4), filtrira i koncentrira kako bi se dobilo žuto ulje (106,5 g). Destilacijom na ~1-5 mm na ~80 °C dobije se svijetložuto ulje (89,5 g, 75 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (m, 1H), 6,87 (m, 2H).

GCMS m/e 240 (M^+).

5-fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen

Otopina 2,6-difluorjodbenzena (5,0 g, 20,8 mmol) i ciklopentadiena (2,07 g, 31,3 mmol) miješa se na 0 °C u p. eteru (?) (70 ml, 40-60°C) u atmosferi N_2 i obradi s *n*-BuLi (8,74 ml, 2,5 M u heksanima, 21,8 mmol), kojeg se ukapava 10 minuta. Reakcijsku smjesu se ugasi nakon 15 minuta dodavanjem 1 N vodene otopine HCl, a produkt ekstrahira heksanima (3×50 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se s H_2O (50 ml), zasićenom vodenom otopinom NaCl (50 ml), osuši (MgSO_4), filtrira i otpari. Kromatografijom na silikagelu dobije se produkt u obliku ulja (1,5 g, 45 %).

(TLC: heksani R_f 0,55).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (ddd, $J = 7,0, 1,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,96 (ddd, $J = 8,5, 8,3, 7,0$ Hz, 1H), 6,86 (br s, 2H), 6,72 (ddd, $J = 8,5, 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 2,36 (ddd, $J = 7,2, 1,7, 1,7$ Hz, 1H), 2,30 (ddd, $J = 7,2, 1,7, 1,5$ Hz, 1H).

GCMS m/e 160 (M^+).

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

Naslovni spoj dobije se postupcima opisanim u Primjerima 2B, C i D, počevši s 5-fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalenom.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 5,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,42-3,30 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H).

APCI MS m/e 178,4 $[(M + 1)^+]$.

Talište: 269-271 °C.

Primjer 7

4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

5 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidrokloridnu sol (12,4 g, 63,9 mmol) miješa se u CH₂Cl₂ (200 ml). Ovu otopinu zatim se ohladi (ledena kupelj) i 10 minuta obrađuje piridinom (12,65 g, 160 mmol), zatim trifluoracetanhidridom (*trifluoroacetic anhydride*, TFAA) (16,8 g, 11,3 ml, 80 mmol) iz lijevka za dodavanje. Nakon ~3 sata otopinu se prebaci u 0,5 N vodenu otopinu HCl (200 ml), a slojeve razdvoji. Vodeni sloj ekstrahira se s CH₂Cl₂ (3 × 50 ml), a prikupljeni organski sloj ispere 0,5 N vodenom otopinom HCl (50 ml), s H₂O (2 × 50 ml) i zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ (50 ml). Ovu otopinu osuši se kroz pamučni čep, zatim razrijedi ~3 % etil-acetatom i filtrira kroz jastučić od silicij-dioksida od 5 cm (2 in), uz eluiranje smjesom ~3 % etil-acetat/CH₂Cl₂. Koncentriranjem se dobije bistro ulje, koje kristalizira kako bi se dobilo bijele iglice (15,35 g, 60,2 mmol, 94 %).

(TLC: 30 % etil-acetat/heksani R_f 0,53).

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (m, 4H), 4,29 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,84 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 12,6, 1,5 Hz, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,10 (br s, 1H), 3,10 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H). GCMS m/e 255 (M⁺). Talište: 67-68 °C.

1-(4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

(Na temelju postupka opisanog u C.L. Coon, W.G. Blucher i M.E. Hill: "*J. Org. Chem.*", 25, 4243, (1973).)

25 U otopinu trifluormetansulfonske kiseline (2,4 ml, 13,7 mmol) u CH₂Cl₂ (10 ml), koju se miješa na 0 °C, polako se dodaje dušična kiselina (0,58 ml, 27,4 mmol), čime se dobije bijeli talog. Nakon 10 minuta dobivenu smjesu ohladi se do -78 °C i 5 minuta obrađuje ukapavanjem 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanona (3,5 g, 13,7 mmol) u CH₂Cl₂ (15 ml) iz lijevka za dodavanje. Reakcijsku smjesu 30 minuta se miješa na -78 °C, zatim 1 sat grije do 0 °C. Reakcijsku smjesu prebaci se u snažno promiješani led (100 g). Slojeve se razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 30 ml). Organski sloj prikupi se i ispere s H₂O (3 × 30 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ (20 ml) i H₂O (20 ml), zatim osuši kroz pamučni čep i koncentrira kako bi se dobilo narančasto ulje, koje se prilikom stajanja skrutne (4,2 g). Kromatografijom se dobije čisti produkt, u obliku kristalne krutine (3,2 g, 78 %).

(TLC: 30 % etil-acetat/heksani R_f 0,23).

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,37 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,38 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,94 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,59 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,18 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H). GCMS m/c 300 (M⁺).

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

45 1-(4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (182 mg, 0,61 mmol) 18 sati se miješa s Na₂CO₃ (160 mg, 1,21 mmol) u metanolu (3 ml) i H₂O (1 ml) na 70 °C. Smjesu se koncentrira, doda se voda, a produkt ekstrahira s CH₂Cl₂. Organski sloj ekstrahira se 1 N vodenom otopinom HCl (3 × 20 ml), a kiseli sloj ispere s CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Vodeni sloj s Na₂CO₃(s) se zaluži do pH ~10, a produkt ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 30 ml). Organski sloj osuši se kroz pamučni čep i koncentrira do ulja. Istog se otopi u metanolu i obradi s 1 N HCl u metanolu, koncentrira do krutina, koje se prekrystalizira iz smjese metanol/Et₂O kako bi se dobilo produkt, u obliku bijele krutine (73 mg, 50 %).

50 (TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,38).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,43 (br s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (dd, *J* = 13,0, 13,0 Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 205,1 [(M + 1)⁺]. Talište: 265-270 °C.

55

Primjer 84-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid

60 4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (500 mg, 2,08 mmol) miješa se u 1,4-dioksanu (40 ml) i obradi zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ (15 ml). Tome se doda di-*t*-butil-dikarbonat (1,8 g, 8,31 mmol). Nakon 18 sati

miješanja reakcijsku smjesu obradi se s H₂O (50 ml), ekstrahira s CH₂Cl₂ (4 × 30 ml), osuši kroz pamučni čep i koncentrira kako bi se dobilo ulje (500 mg, 91 %).

5 Ovo ulje (500 mg, 1,64 mmol) otopi se u metanolu (30 ml), obradi s 10 % Pd/C (~50 mg) i 1 sat hidrogenira u atmosferi H₂ (310 kPa (45 psi)). Smjesu se filtrira kroz jastučić od Celite i koncentrira do bistrog ulja (397 mg, 88 %).

Ovo ulje (50 mg, 0,18 mmol) 2 sata se miješa u 3 N HCl u etil-acetatu (3 ml), zatim koncentrira do bijele krutine (25 mg, 56 %).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,38-7,10 (3H), 3,60 (br s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H).
APCI MS m/e 175,1 [(M + 1)⁺].
Talište: 189-192 °C.

15 **Primjer 9**

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

1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

20 Hidrogeniranjem 1-(4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanona (2,0 g, 6,66 mmol) u atmosferi H₂ (280 kPa (40 psi)) i 10 % Pd/C (200 mg) u metanolu u trajanju od 1,5 sati, filtriranjem kroz Celit i koncentriranjem dobije se žuto ulje (1,7 g).

25 (TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,27).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H).
GCMS m/e 270 (M⁺).

30 N-(10-trifluoroacetyl-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-acetamid

1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (850 mg, 3,14 mmol) miješa se u CH₂Cl₂ (5 ml) i obradi trietilaminom (0,53 ml, 3,76 mmol) i acetyl-kloridom (0,23 ml, 3,2 mmol), zatim miješa 18 sati. Standardnom obradom s NaHCO₃ dobije se ulje, koje se kromatografira kako bi se dobilo bistro ulje (850 mg, 87 %).

35 (50 % etil-acetat/heksani R_f 0,28).

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

40 N-(10-trifluoroacetyl-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-acetamid (100 mg, 0,32 mmol) 18 sati se miješa s Na₂CO₃ (70 mg, 0,64 mmol) u metanolu (10 ml) i H₂O (2 ml) na 70 °C. Smjesu se koncentrira, doda se voda, a produkt ekstrahira etil-acetatom. Organski sloj ekstrahira se 1 N vodenom otopinom HCl (3 × 20 ml), a kiseli sloj ispere etil-acetatom (2 × 20 ml). Vodeni sloj s Na₂CO₃(s) se zaluži do pH ~10, a produkt ekstrahira etil-acetatom (3 × 20 ml). Organski sloj osuši se (natrij-sulfat (Na₂SO₄)) i koncentrira do ulja. Ovaj materijal otopi se u metanolu i obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (3 ml), koncentrira i prekrizalizira iz metnola/Et₂O kako bi se dobilo krutinu (40 mg, 50 %).

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,02 (br m, NH), 7,65 (s, 1H), 7,55 (br s, NH), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H).
APCI MS m/e 217,2 [(M + 1)⁺].
Talište: 225-230 °C.

Primjer 10

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

5 *N*-(10-trifluortoacetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-tioacetamid

N-(10-trifluoroacetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-acetamid (850 mg, 2,72 mmol) i 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (Lawessonov reagens) (1,1 g, 2,72 mmol) pomiješa se u toluenu (10 ml) i tijekom 1,5 sati dovede na refluks. Nakon hlađenja reakcijsku smjesu obradi se smjesom etil-acetat/zasićena vodena otopina NaHCO₃. Organski sloj osuši se (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo produkt (410 mg, 44 %).

(50 % etil-acetat/heksani R_f 0,38).

15 6-metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hidroklorid

Gore navedeno ulje, 2,2,2-trifluor-*N*-(10-trifluortoacetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-tioacetamid (360 mg, 1,05 mmol), otopi se u metanolu (10 ml) i 1 N NaOH (5 ml), te doda kalij-heksacijanoferratu(III) (K₃Fe(CN)₆) (1,72 g, 5,23 mmol) u H₂O (10 ml). Ovu smjesu 1,5 sati se grije do 60 °C, ohladi, koncentrira i obradi smjesom etil-acetat/H₂O. Ovaj materijal miješa se u dioksanu (20 ml) i obradi s H₂O (50 ml) i Na₂CO₃ kako bi se postiglo pH 10. Tome se doda di-*t*-butil-dikarbonat (436 mg, 2,0 mmol), a smjesu miješa 18 sati. Reakcijsku smjesu se koncentrira, obradi s H₂O i ekstrahira s CH₂Cl₂. Produkt se kromatografira (silikagel 30 % etil-acetat/heksani R_f 0,41) kako bi se dobilo ulje (100 mg).

25 Gore navedeni produkt obradi se smjesom 3 N HCl/etil-acetat (3 ml) i ~15 minuta grije do refluksa, zatim koncentrira do krutine, koju se azeotropira s CH₂Cl₂ (2 ×). Ove krutine otopi se u minimalnoj količini metanola, zatim zasiti s Et₂O i miješa. Dobiveni bijeli kristalni prah prikupi se filtriranjem (40 mg, 14 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, NH), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (br m, NH), 3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H).

30 APCI MS *m/e* 231,1 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 183-184 °C.

Primjer 11

35 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

1-(4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

40 (Na temelju postupka opisanog u C.L. Coon, W.G. Blucher i M.E. Hill: "*J. Org. Chem.*", 25, 4243, (1973.). U pogledu dodatnog sličnog primjera dinitriranja vidjeti: H. Tanida, H. Ishitobi, T. Irie i T.J. Tsushima: "*Am. Chem. Soc.*", 91, 4512, (1969.).)

45 U otopinu trifluormetansulfonske kiseline (79,8 ml, 902,1 mmol) u CH₂Cl₂ (550 ml), koju se miješa na 0 °C, polako se dodaje dušična kiselina (19,1 ml, 450,9 mmol), čime se dobije bijeli talog. Nakon 10 minuta 30 minuta se iz lijevka za dodavanje ukapava 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (50 mg, 196 mmol) u CH₂Cl₂ (300 ml). Reakcijsku smjesu 2,5 sata se miješa na 0 °C, zatim se 24 sata miješa na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu prebaci se u snažno promiješanu smjesu H₂O (500 ml) i leda (400 g). Slojeve se razdvoji, a vodeni sloj protusmjerno ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 300 ml). Organski sloj prikupi se i ispere s H₂O (3 × 300 ml). Prikupljene organske slojeve reekstrahira se s CH₂Cl₂ (2 × 100 ml). Organski sloj prikupi se i ispere zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ (200 ml) i H₂O (200 ml), zatim osuši kroz pamučni čep i koncentrira do krutine. Trituriranjem smjesom etil-acetat/heksani dobije se prljavobijele krutine, koje se filtrira i osuši (52 g, 151 mmol, 77 %). Matičnu tekućinu kromatografira se kako bi se dobilo još 4,0 g za ukupno 56,0 g (82,8 %).

55 (TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,29).

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

GCMS *m/e* 345 (M⁺).

60 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

1-(4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (3,7 g, 10,7 mmol) i Na₂CO₃ (2,3 g, 21,4 mmol) pomiješa se u metanolu (50 ml) i H₂O (20 ml), zatim 18 sati grije do refluksa. Reakcijsku smjesu ohladi se, koncentrira, obradi s H₂O i ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 50 ml), zatim osuši kroz pamučni čep. Nakon koncentriranja ostatak se kromatografira kako bi se dobilo smeđe krutine. (1,9 g, 71 %).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,36).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 2H), 3,17 (br s, 2H), 3,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,07 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).

GCMS m/e 249 (M⁺).

Primjer 12

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

tert-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat

4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (1,9 g, 7,6 mmol) miješa se u 1,4-dioksanu (75 ml) i obradi zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ (10 ml). Tome se doda di-*t*-butil-dikarbonat (3,31 g, 15,2 mmol). Nakon 6 sati miješanja reakcijsku smjesu obradi se s H₂O (50 ml) i ekstrahira etil-acetatom (4 × 25 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i kromatografira kako bi se dobilo produkt (1,9 g, 71 %).

(TLC: 30 % etil-acetat/heksani (NH₃) R_f 0,58).

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

tert-butil-4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat

tert-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (1,9 g, 5,44 mmol) hidrogenira se u metanolu u atmosferi H₂ (310 kPa (45 psi)) preko 10 % PD/C (100 mg) 1,5 sati, zatim filtrira kroz jastučić od Celite i koncentrira do bijele krutine (1,57 g, 100 %).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,14).

tert-butil-6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat

(U pogledu uvjeta vidjeti: B.E. Segelstein, B.L. Chenard, J.E. Macor i R.J. Post: "Tetrahedron Lett.", 34, 1897, (1993.).)

tert-butil-4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (700 mg, 2,42 mmol) otopi se u etanolu (10 ml) i octenoj kiselini (HOAc) (1 ml) i obradi 1-etoksietilenmalononitrilom (329 mg, 2,42 mmol). Dobivenu smjesu grije se do 60 °C i miješa 18 sati. Reakcijsku smjesu ohladi se, koncentrira, obradi s H₂O i zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃, ekstrahira etil-acetatom (3 × 50 ml), zatim osuši (Na₂SO₄). Nakon filtriranja i koncentriranja ostatak se kromatografira kako bi se dobilo smeđe krutine (247 mg, 36 %).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28).

tert-butil-6-metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat

(U pogledu uvjeta vidjeti: B. Pilarski: "Liebig's Ann. Chem.", 1078, (1983.).)

tert-butil-6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat (80 mg, 0,267 mmol) miješa se u 50 % vodenoj otopini NaOH (3 ml) i DMSO-u (1 ml), zatim obradi 1-jodpropanom (0,03 ml, 0,321 mmol). Ovu smjesu 2 sata se grije do 40 °C, zatim ohladi, obradi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom. Organski sloj ispere se s H₂O (3 ×), zatim osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira do ulja (90 mg, 0,253 mmol).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,15).

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

tert-butil-6-metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat (90 mg, 0,253 mmol) otopi se u 3 N HCl u etil-acetatu (5 ml) i 30 minuta grije do 100 °C. Smjesu se ohladi, koncentrira, istaloži u etil-acetatu i filtrira kako bi se dobilo bijelu krutinu (25 mg, 34 %).

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (s, NH), 7,91 (s, 1H), 7,83 (br m, NH), 7,74 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 0,97 (m, 3H).
Talište: 147-150 °C.

Primjer 13

10

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

tert-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat

15 (U pogledu uvjeta vidjeti: B.E. Segelstein, B.L. Chenard, J.E. Macor i R.J. Post: "*Tetrahedron Lett.*", 34, 1897, (1993.).)

20 *tert*-butil-4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (1,0 g, 3,45 mmol) otopi se u etanolu (10 ml) i HOAc (1 ml) i obradi etoksimetilenmalononitrilom (421 mg, 3,45 mmol). Dobivenu smjesu grije se do 60 °C i miješa 18 sati. Reakcijsku smjesu ohladi se, koncentrira, obradi s H₂O i zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃, ekstrahira etil-acetatom (3 × 50 ml), zatim osuši (Na₂SO₄). Nakon filtriranja i koncentriranja ostatak se kromatografira kako bi se dobilo smeđe krutine (580 mg, 56 %).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28).

25

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

tert-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 12E.

30

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,95 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,31 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,13 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H).
APCI MS *m/e* 200,1 [(M + 1)⁺].
Talište: >250 °C.

35

Primjer 14

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

40 *tert*-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat prevede se, postupcima opisanim u Primjeru 12D, u naslovni spoj reakcijom s jodmetanom, nakon čega slijedi uklanjanje zaštite, kao što je opisano u Primjeru 12E.

45 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,33 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H).
APCI MS *m/e* 214,2 [(M + 1)⁺].

Primjer 15

50 6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hidroklorid

tert-butil-6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 12E.

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (br m, NH), 7,77 (br m, NH), 7,70 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (br d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H).
GCMS *m/e* 213,5 (M⁺).

Primjer 16

60

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

tert-butil-6-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat prevede se postupcima opisanim u Primjeru 12D, u naslovni spoj reakcijom s jodmetanom, nakon čega slijedi uklanjanje zaštite kao što je opisano u Primjeru 12E.

5

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, NH), 7,84 (s, 1H), 7,82 (br m, NH), 7,72 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).

APCI MS *m/e* 228,2 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 225-230 °C.

10

Primjer 17

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

tert-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat prevede se, postupcima opisanim u Primjeru 12D, u naslovni spoj reakcijom s jodmetanom, nakon čega slijedi uklanjanje zaštite, kao što je opisano u Primjeru 12E.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,45 (br s, NH), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (br m, NH), 4,43 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,93 (m, 3H).

APCI MS *m/e* 242,2 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 170-171 °C (subl.).

Primjer 18

25

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

tert-butil-4-butilamino-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat

(U pogledu uvjeta vidjeti: M.D. Senskey, J.D. Bradshaw, C.A. Tessier i W.J. Youngs: "*Tetrahedron Lett.*", 36, 6217, (1995).)

tert-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (500 mg, 1,43 mmol) i 1-butilamin (1,42 ml, 14,3 mmol) pomiješa se u THF-u (5 ml) i miješa 4 sata. Smjesu se razrijedi etil-acetatom (50 ml) i ispere s H₂O (3 × 30 ml), zatim osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira do ulja. Ovo ulje propusti se kroz filtarski stupac silikagela kako bi se uklonilo osnovne nečistoće, uz eluiranje smjesom 30 % etil-acetat/heksani (510 mg, 1,41 mmol, 99 %).

35

tert-butil-4-butilamino-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat

tert-butil-4-butilamino-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (460 mg, 1,27 mmol) obradi se amonij-formijatom (850 mg, 12,7 mmol) i s 10 % Pd(OH)₂/C (50 mg) u metanolu (20 ml), te u trajanju od 1 sata dovede do refluksa, zatim filtrira kroz jastučić od Celite i koncentrira. Krutine se obradi zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃, ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) i osuši filtriranjem kroz pamučni čep kako bi se dobilo ulje (440 mg, 100 %).

45

tert-butil-7-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat

tert-butil-4-butilamino-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (440 mg, 1,27 mmol) otopi se u etanolu (20 ml) i HOAc (2 ml) i obradi etoksimetilmalononitriplom (186 mg, 1,52 mmol). Dobivenu smjesu grije se do 60 °C i miješa 18 sati. Reakcijsku smjesu ohladi se, koncentrira, obradi s H₂O i zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃, zatim ekstrahira etil-acetatom (3 × 50 ml) i osuši (Na₂SO₄). Nakon filtriranja i koncentriranja ostatak se kromatografira kako bi se dobilo žuto ulje (400 mg, 89 %).

50

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,70).

55

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

tert-butil-7-butil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 12E.

60

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (br s, NH), 9,68 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (br m, NH), 7,87 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

APCI MS *m/e* 256,2 [(*M* + 1)⁺].

5 Talište: 204-208 °C.

Primjer 19

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

10

tert-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat i izobutilamin prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 18A-D.

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

15

APCI MS *m/e* 256,2 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 147-150 °C (subl.).

Primjer 20

20

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

tert-butil-6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat

25

tert-butil-4-amino-5-izobutilamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (250 mg, 0,74 mmol) iz Primjera 19B otopi se u etanolu (10 ml) i HOAc (2 ml) i obradi 1-etoksietilenmalononitrom (118 mg, 0,87 mmol). Reakciju se nastavi kao u Primjeru 18C (18 sati) i doradi na sličan način kako bi se dobilo produkt.

(TLC: 3 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,57).

30

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

tert-butil-6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboksilat prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 12E.

35

APCI MS *m/e* 270,3 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 129-130 °C (subl.).

Primjer 21

40

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

tert-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat i anilin 4 sata se prevodi, postupcima opisanim u Primjeru 18A, u *tert*-butil-4-fenilamino-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat na 75 °C u koraku kondenzacije. Ovaj spoj zatim se prevede u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 18B, C, D.

45

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

50

APCI MS *m/e* 276,2 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 210-213 °C.

Primjer 22

55

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

Postupcima opisanim u Primjeru 21 i Primjeru 20, *tert*-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat i anilin prevede se u naslovni spoj.

60

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

APCI MS m/e 290,2 [(M + 1)⁺].

Talište: >250 °C.

Primjer 23

5

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

Postupcima opisanim u Primjeru 18A-D, *tert*-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat i neopentilamin prevede se u naslovni spoj. *t*-Boc preteča GCMS m/e 369 (M⁺).

10

(HCl sol) Talište: >250°C.

Primjer 24

15

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

Postupcima opisanim u Primjerima 21 i 20, *tert*-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat i neopentilamin prevede se u naslovni spoj.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (br s, NH), 4,41 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47-3,26 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H).

t-Boc preteča APCI MS m/e 384,2 [(M + 1)⁺].

Talište: >250 °C.

25

Primjer 25

6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

30

(Na temelju sljedećeg postupka: R.G. Jones i K.C. McLaughlin: "*Org. Syn.*", 4, 824, (1963.), b) J. Ehrlich i M.T. Bobert: "*J. Org. Chem.*", 522, (1947).)

35

tert-butil-4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (100 mg, 0,35 mmol) grije se do 80 °C u H₂O (5 ml). Ovome se 2 sata dodaje butan-2,3-dion (0,034 ml, 0,38 mmol) u atmosferi N₂. Reakcijsku smjesu ohladi se do sobne temperature i ekstrahira etil-acetatom (3 × 40 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se s H₂O (2 × 30 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo ulje (120 mg, 100 %). Ulje se otopi u 2 N HCl u metanolu (5 ml) i 30 minuta grije do refluksa, zatim koncentrira. Prekristaliziranjem iz metanol/Et₂O dobije se bijeli prah (50 mg, 43 %).

40

(TLC: etil-acetat R_f 0,14).

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

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

Primjer 265,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid5 1-(4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

1-(4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (3,0 g, 8,70 mmol) hidrogenira se u metanolu (30 ml), u atmosferi H₂ (310 kPa (45 psi)), preko Pd(OH)₂ (300 mg 20 tež.%/C, 10 tež.%). Nakon 2,5 sata reakcijsku smjesu filtrira se kroz jastučić od Celite i ispere metanolom (30 ml). Otopinu se koncentrira do svijetlosmedeg ulja, koje kristalizira (2,42 g, 96 %).

(TLC: 10 % metanol/CH₂Cl₂ R_f 0,56).

APCI MS m/e 286,2 [(M + 1)⁺].

Talište: 129-131 °C.

15

1-(5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen)-2,2,2-trifluor-etanon

1-(4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (500 mg, 1,75 mmol) miješa se u THF-u (2 ml). Smjesu se obradi s H₂O (2 ml) i hidratom glioksal-natrij-bisulfitni adicijskog spoja (931 mg, 3,50 mmol), zatim 2,5 sata miješa na 55 °C. Reakcijsku smjesu ohladi se do sobne temperature i ekstrahira etil-acetatom (3 × 40 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se s H₂O (2 × 30 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo prljavobijeli prah (329 mg, 60 %).

20

(TLC: 25 % etil-acetat/heksani R_f 0,40).

Talište: 164-166 °C.

25

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

1-(5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen)-2,2,2-trifluor-etanon (320 mg, 1,04 mmol) razmulji se u metanolu (2,0 ml) i obradi s Na₂CO₃ (21 mg, 2,08 mmol) u H₂O (2,0 ml). Smjesu se 2 sata grije do 70 °C, zatim koncentrira, obradi s H₂O (20 ml) i ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Organski sloj osuši se kroz pamučni čep i koncentrira kako bi se dobilo svijetložuto ulje (183 mg, 83 %), koje se skrutne prilikom stajanja (talište: 138-140 °C). Ovaj materijal otopi se u metanolu (10 ml), obradi smjesom 3 M HCl/etil-acetat (3 ml), koncentrira i azeotropira metanolom (2 × 20 ml) kako bi se dobilo krutinu, koju se prekrizalizira iz smjese metanol/Et₂O kako bi se dobilo produkt u obliku bijele krutine (208 mg, 97 %).

30

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ R_f 0,26).

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

GCMS m/e 211 (M⁺).

Talište: 225-230 °C.

40

Primjer 2745 14-metil-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen (207 mg, 0,98 mmol) obradi se 37 % vodenom otopinom formalina (1 ml) i mravljom kiselinom (1 ml), zatim 1 sat grije do 80 °C. Reakcijsku smjesu prebaci se u vodu, zaluzi (NaOH, pH ~11) i ekstrahira etil-acetatom. Organski sloj osuši se (Na₂SO₄), koncentrira i kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo žutu krutinu, koju se miješa u metanolu (2 ml) i obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (2 ml). Nakon koncentriranja krutine se prekrizalizira iz smjese metanol/Et₂O kako bi se dobilo produkt u obliku bijele krutine (70 mg, 27 %).

50

(2 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,47).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (br s, 3H), 1,84 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).

55

APCI MS m/e 226,2 [(M + 1)⁺].

Talište: >250 °C.

60

Primjer 28

5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hidroklorid2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon

5 1-(4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (900 mg, 2,61 mmol) i kalij-acetat (KOAc) (2,6 g, 26,1 mmol) otopi se u DMSO-u (10 ml) i uz miješanje 16 sati grije do 100 °C. Smjesu se ohladi i razrijedi s H₂O (50 ml), zatim ekstrahira smjesom 80 % etil-acetat/heksani (6 × 25 ml). Organski sloj ispere se s H₂O (3 × 20 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i pročisti kromatografijom kako bi se dobilo ulje (575 mg, 70 %).

10 (TLC: 50 % etil-acetat/heksani (NH₃) R_f 0,56).

2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon

15 1-(4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon (575 mg, 1,82 mmol) 1,5 sati se hidrogenira u metanolu u atmosferi H₂ (310 kPa (45 psi)), preko 10 % Pd/C (80 mg), zatim filtrira kroz jastučić od Celite i koncentrira do bijelih krutina (450 mg, 86 %).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,6).

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

GCMS m/e 286 (M⁺).

2,2,2-trifluor-1-(5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)-etanon

25 (S.W. Goldstein i P.J. Dambek: "J. Het. Chem.", 27, 335, (1990).)

30 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon (150 mg, 0,524 mmol), trimetil-ortoformijat (0,19 ml, 1,73 mmol), piridinij-*p*-toluensulfonsku kiselinu (PPTS, 18 mg, 0,07 mmol) i ksilene (10 ml) pomiješa se u atmosferi dušika i 18 sati miješa na 135 °C. Smjesu se ohladi, obradi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom. Ekstrakte se osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i pročisti kromatografijom kako bi se dobilo ulje (110 mg, 71 %).

(TLC: 20 % etil-acetat/heksani R_f 0,40).

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

40 2,2,2-trifluor-1-(5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)-etanon (110 mg, 0,37 mmol) miješa se u metanolu (5 ml) i obradi s Na₂CO₃ (78 mg, 0,74 mmol) u H₂O (2 ml). Promiješanu smjesu 2 sata se grije do 80 °C, koncentrira do krutine, razrijedi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom (3 × 40 ml). Produkt se ekstrahira u 1 N vodenu otopinu HCl (2 × 40 ml), koju se ispere etil-acetatom, zatim zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ neutralizira do pH ~10. Produkt se ekstrahira etil-acetatom (3 × 40 ml), osuši (Na₂SO₄), koncentrira i kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo ulje.

45 (TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,19).

Ulje se otopi u metanolu i obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (4 ml), zatim koncentrira, miješa u minimalnoj količini CH₂Cl₂ i zasiti heksanima. Nakon 18 sati produkt se prikupi filtriranjem (55 mg, 63 %).

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

50 APCI MS m/e 201,03 [(M + 1)⁺].

Primjer 29

6-metil-5-oksa-7.13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hidroklorid

5 2,2,2-trifluor-1-(6-metil-5-oksa-7.13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)-etanon

2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon (150 mg, 0,524 mmol), trietil-ortoacetat (0,34 ml, 1,83 mmol), piridinijska *p*-toluensulfonska kiselina (PPTS, 20 mg, 0,08 mmol) i ksilene (10 ml) pomiješa se u atmosferi dušika i 18 sati miješa na 135 °C. Obradom, izdvajanjem i pročišćavanjem kao u Primjeru 28C dobije se naslovni spoj (90 mg, 55 %).

10

6-metil-5-oksa-7.13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hidroklorid

15 2,2,2-trifluor-1-(6-metil-5-oksa-7.13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)-etanon (90 mg, 0,30 mmol) miješa se u metanolu (5 ml) i obradi s Na₂CO₃ (61 mg, 0,58 mmol) u H₂O (2 ml). Promiješanu smjesu 2 sata se grije do 80 °C, koncentrira do krutine, razrijedi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom (3 × 40 ml). Otopinu se osuši (Na₂SO₄), koncentrira i kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo ulje.

20 (TLC: 10 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,18).

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

Ulje se otopi u metanolu i obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (4 ml), zatim koncentrira, miješa u minimalnoj količini CH₂Cl₂ i zasiti heksanima. Nakon 18 sati produkt se prikupi filtriranjem (10 mg, 13 %).

25

APCI MS m/e 215,2 [(M + 1)⁺].

Talište: >250 °C.

Primjer 30

2-fluor-N-(4-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-5-il)-benzamid-hidroklorid

2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon (150 mg, 0,524 mmol), 2-fluorbenzoi-klorid (0,07 ml, 0,576 mmol), piridinijska *p*-toluensulfonska kiselina (PPTS, 20 mg, 0,08 mmol), piridin (0,046 ml, 0,576 mmol) i ksilene (5 ml) pomiješa se u atmosferi dušika i 18 sati miješa na 135 °C. Nakon 24 sata doda se još PPTS-a (50 mg), a materijal još 24 sata miješa na 135 °C. Obradom poput gore navedene dobije se sirovi produkt (145 mg, 0,375 mmol), kojeg se pomiješa s Na₂CO₃(s) (80 mg, 0,75 mmol) u metanolu (5 ml) i H₂O (2 ml) i grije do refluksa. Nakon 3 sata reakcijsku smjesu se ohladi i razrijedi vodom, zatim ekstrahira s CH₂Cl₂ (4 × 40 ml), osuši kroz pamučni čep, zatim kromatografira kako bi se uklonilo osnovne nečistoće (5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃)). Sirovi materijal pročisti se s 3 N HCl u etil-acetatu u suvišku i koncentrira, zatim otopi u minimalnoj količini metanola, a otopinu zasiti s Et₂O i miješa. Nakon 4 sata miješanja produkt se prikupi filtriranjem (85 mg, 68 %).

40

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

45

APCI MS m/e 313,1 [(M + 1)⁺].

Talište: 125-130 °C (subl.).

Primjer 31

50

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

1-(4-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

55 Bakar(I)-klorid (CuCl) dobije se na sljedeći način: CuSO₄ (4,3 g) i NaCl (1,2 g) otopi se u vrućoj H₂O (14 ml). Natrij-bisulfit (NaHSO₃) (1 g) i natrij-hidroksid (NaOH) (690 mg) otopi se u H₂O (7 ml) i 5 minuta dodaje u vruću kiselu otopinu. Istaložene bijele krutine filtrira se i ispere vodom.

60

1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (460 mg, 1,7 mmol) otopi se u H₂O (2 ml) i koncentriranoj otopini HCl (1 ml), zatim ohladi do 0 °C, te obradi ukapavanjem otopine natrij-nitrita (NaNO₂) (275 mg) u H₂O (1 ml). U dobivenu otopinu 10 minuta se dodaje CuCl (202 mg, dobiven kao što je opisano

gore, 2,04 mmol) u koncentriranoj otopini HCl (2 ml) (opaža se razvijanje plina). Dobivenu otopinu 15 minuta se grije do 60 °C, zatim ohladi do sobne temperature i ekstrahira etil-acetatom (4 × 30 ml). Nakon sušenja preko Na₂SO₄, otopinu se filtrira i koncentrira do ulja, koje se filtrira kroz jastučić od silicij-dioksida kako bi se uklonilo osnovni materijal, uz eluiranje smjesom 50 % etil-acetat/heksani, kako bi se dobilo ulje (470 mg, 95 %).

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

10 1-(4-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (470 mg, 1,62 mmol) i Na₂CO₃ (344 mg, 3,24 mmol) u metanolu (30 ml) i H₂O (10 ml) grije se do refluksa. Nakon 2 sata reakcijsku smjesu se ohladi i razrijedi vodom, zatim ekstrahira etil-acetatom (4 × 40 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira do žutog ulja. Sirovi materijal obradi se s 3 N HCl u etil-acetatu u suvišku i koncentrira, zatim otopi u minimalnoj količini CH₂Cl₂, a otopinu zasiti heksanima i miješa. Nakon 4 sata miješanja produkt se prikupi filtriranjem (155 mg, 42 %).

15 ¹H NMR (slobodna baza) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,00-2,94 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H).

¹H NMR (HCl sol) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30-7,20 (m, 3H), 3,30-3,15 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).

APCI MS m/e 194,1 [(M + 1)⁺].

20 **Primjer 32**

10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-cijanid-hidroklorid

25 1-(4-jod-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

30 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (500 mg, 1,85 mmol) otopi se u H₂O (5 ml) i koncentriranoj otopini H₂SO₄ (0,5 ml), zatim ohladi do 0 °C i obradi ukapavanjem otopine natrij-nitrita (NaNO₂) (140 mg, 2,04 mmol) u H₂O (2 ml). 10 minuta se dodaje kalij-jodid (460 mg, 2,78 mmol) u 1 N otopini H₂SO₄ (0,5 ml) (reakcijska smjesa postaje tamnocrvena). Dobivenu otopinu grije se do sobne temperature i miješa 18 sati. Reakcijsku smjesu se ugasi s NaHSO₃ i vodom (pH 2,5), zatim ekstrahira etil-acetatom (4 × 30 ml). Nakon sušenja (Na₂SO₄), otopinu se filtrira i koncentrira do žutog ulja, koje se kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo žuto ulje (260 mg, 37 %).

(TLC: 30 % etil-acetat/heksani R_f 0,70).

35 (U 5,4 g mjerilu provedenom kao gore dobije se 5 g, 67 %).

tert-butil-4-jod-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat

40 1-(4-jod-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (5 g, 13,1 mmol) i 37 % zasićenu vodenu otopinu NH₄OH (50 ml) 2 sata se miješa u metanolu (250 ml), zatim koncentrira i azeotropira metanolom (2 × 50 ml). Dobiveni produkt miješa se u 1,4-dioksanu (75 ml) i obradi zasićenom otopinom Na₂CO₃ (15 ml). Tome se doda di-*t*-butil-dikarbonat (5,71 g, 26,2 mmol). Nakon 18 sati miješanja reakcijsku smjesu obradi se s H₂O (50 ml) i ekstrahira s CH₂Cl₂ (4 × 30 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i kromatografira na silikagelu (TLC: 20 % etil-acetat/heksani) kako bi se dobilo produkt u obliku ulja (4,9 g, 98 %).

45 tert-butil-4-cijano-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat

(Postupcima opisanim u: H.O. House i W.F. Fischer: "*J. Org. Chem.*", 3626, (1969).)

50 CuCN (108 mg, 1,21 mmol) i NaCN (59 mg, 1,21 mmol) pomiješa se u suhom DMF-u (6 ml) i grije do 150 °C u atmosferi N₂. Otopinu se dobije u roku od 20 minuta. Tome se doda tert-butil-4-jod-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (232 mg, 0,6 mmol) u DMF-u (3,5 ml), a smjesu 18 sati miješa na 150 °C. Reakcijsku smjesu ohladi se i razrijedi 50 % zasićenom vodenom otopinom NaCl i ekstrahira 50 % etil-acetat/heksanima (3 × 30 ml). Nakon sušenja (Na₂SO₄), filtriranja i koncentriranja produkt se izdvoji kromatografijom (86 mg, 50 %).

(TLC: 20 % etil-acetat/heksani R_f 0,28).

60 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-cijanid-hidroklorid

tert-butil-4-cijano-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat obradi se s 3 N HCl u etil-acetatu (6 ml) i 2 sata grije do refluksa, zatim koncentrira, otopi u minimalnoj količini metanola zasićenog s Et₂O i miješa 18 sati. Produkt se prikupi filtriranjem (49 mg, 73 %).

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

GCMS *m/e* 184 (M⁺).

Talište: 268-273 °C.

10 Primjer 33

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

15 *tert*-butil-1-cijano-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (300 mg, 1,1 mmol) miješa se u etanolu (10 ml). Tome se doda hidroksilamin-hidroklorid (382 mg, 5,5 mmol) i NaOH (242 mg, 6,05 mmol), a smjesu grije do refluksa. Nakon 45 minuta reakcijsku smjesu se ohladi, razrijedi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom. Organski sloj osuši se (Na₂SO₄) i koncentrira kako bi se dobilo žutu krutinu (110 mg, 0,35 mmol). Ovu krutinu otopi se u piridinu (1 ml) i obradi acetil-kloridom (0,03 ml, 0,415 mmol) i 18 sati grije do 100 °C. Reakcijsku smjesu se ohladi, obradi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom. Organske ekstrakte ispere se vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl, osuši (Na₂SO₄) i koncentrira. Kromatografijom na silikagelu dobije se produkt (50 mg, 0,15 mmol). (25 % etil-acetat/heksani R_f 0,18). Ovaj produkt obradi se s 2 N HCl u metanolu (10 ml), 1 sat grije do 70 °C, ohladi, koncentrira i prekrystalizira iz smjese metanol/Et₂O kako bi se dobilo produkt (15 mg).

25 APCI MS *m/e* 242,2 [(M + 1)⁺].

25 Primjer 34

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

30 1-(4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

35 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (253 mg, 1,0 mmol) i AcCl (0,68 ml, 10 mmol) otopi se u DCE-u (3 ml) i obradi aluminij-kloridom (AlCl₃) (667 mg, 5,0 mmol). Dobivenu žutu smjesu miješa se 30 minuta, zatim prebaci na led i zasićenu vodenu otopinu NaHCO₃. Nakon 20 minuta miješanja smjesu se ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 30 ml). Organski sloj osuši se kroz pamučni čep, zatim koncentrira do narančasto-žutog ulja (255 mg, 86 %).

tert-butil-4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat

40 1-(4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (1,3 g, 4,37 mmol) i 37 % vodenu otopinu NH₄OH (10 ml) 3 sata se miješa u metanolu (30 ml), zatim koncentrira i azeotropira metanolom (2 × 50 ml). (Ovaj produkt može se izravno prevesti u HCl sol: vidjeti sljedeći primjer.) Dobiveni produkt miješa se u 1,4-dioksanu (20 ml) i obradi zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ (5 ml). Tome se doda *di-t*-butil-dikarbonat (1,91 g, 8,74 mmol). Nakon 2 sata miješanja reakcijsku smjesu se obradi s H₂O (50 ml), ekstrahira s CH₂Cl₂ (4 × 30 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i kromatografira kako bi se dobilo ulje (1,3 g, 100 %).

(TLC: 40 % etil-acetat/heksani R_f 0,56).

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

50 *tert*-butil-4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilat (190 mg, 0,63 mmol) obradi se s 3 N HCl u etil-acetatu u suvišku i 1 sat grije do 70 °C, zatim koncentrira i otopi u minimalnoj količini metanola. Dobivenu otopinu zasiti se s Et₂O i miješa. Nakon 18 sati bijeli kristalni produkt prikupi se filtriranjem (81 mg, 54 %).

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (br s, NH), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (br s, NH), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,33 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 3,00 (br m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).

GCMS *m/e* 201 (M⁺).

Talište: 198-202 °C.

60 Primjer 35

10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol-hidroklorid10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-acetat

5 1-(4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (2,5 mg, 8,41 mmol) i 3-klorperoksibenzojevu kiselinu (*m*-CPBA, *m-chlorperoxybenzoic acid*) (7,5 g, 42 mmol) miješa se u CH₂Cl₂ (20 ml) i 18 sati grije do 40 °C. Smjesu se ohladi do sobne temperature, zatim obradi dimetil-sulfidom (Me₂S) (3 ml, 40,8 mmol) i miješa 24 sata. Dobivenu smjesu prebaci se na led i zasićenu vodenu otopinu Na₂CO₃ (100 ml), zatim ekstrahira s Et₂O (4 × 40 ml). Organski sloj ispere se zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ (3 × 40 ml), zatim osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira kako bi se dobilo ulje (1,83 g, 69 %).

(TLC: etil-acetat R_f 0,80).

2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon

15 10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-acetat (900 mg, 2,87 mmol) 48 sati se miješa u metanolu (20 ml) i zasićenoj vodenoj otopini NaHCO₃ (15 ml). Smjesu se koncentrira, razrijedi s H₂O i ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 20 ml), zatim osuši kroz pamučni čep. Kromatografijom na silikagelu dobije se čisti produkt (420 mg, 54 %).

20 (TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ R_f 0,44).

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

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

25 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon (50 mg, 0,184 mmol) otopi se u metanolu/H₂O (3/1, 5 ml), obradi s Na₂CO₃(s) (40 mg, 0,369 mmol) i 2 sata grije do 65 °C. Smjesu se koncentrira, razrijedi vodom i ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 20 ml), zatim osuši kroz pamučni čep. Filtriranjem kroz čep od silikagela dobije se ulje (10 % metanol/CH₂Cl₂), koje se obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (3 ml), zatim koncentrira, otopi u minimalnoj količini metanola zasićenog s Et₂O i miješa. Nakon 18 sati bijeli kristalni produkt prikupi se filtriranjem (10 mg, 26 %).

35 ¹H NMR (400 MHz, CDOCl₃) δ 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,32-3,28 (4H), 3,09 (dd, *J* = 14,5, 12,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).

APCI MS *m/e* 176,2 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 308 (razgr.) °C.

Primjer 36

40

7-metil-5-oksa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-hidroklorid1-(4-acetil-5-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

45 10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-acetat (800 mg, 2,55 mmol) pomiješa se s AlCl₃ (1,0 g, 7,65 mmol) i 2 sata grije do 170 °C. Smjesu se ohladi i obradi 1 N vodenom otopinom HCl (20 ml), ekstrahira etil-acetatom i osuši (Na₂SO₄). Kromatografijom se dobije ulje (190 mg, 24 %).

(TLC: etil-acetat R_f 0,75).

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

2,2,2-trifluor-1-[4-hidroksi-5-(1-hidroksiimino-etil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il]-etanon

55 1-(4-acetil-5-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (190 mg, 0,605 mmol), hidroksilamin·HCl (99 mg, 1,21 mmol) i natrij-acetat (118 mg, 1,21 mmol) pomiješa se u metanolu (4 ml) i H₂O (1 ml) i 18 sati grije do 65 °C. Smjesu se ohladi, razrijedi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom, kojeg se osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira kako bi se dobilo žuto ulje (177 mg, 93 %).

2,2,2-trifluor-7-metil-5-oksa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(7),6,9-tetraen-etanon

5 Gore navedeno ulje, 2,2,2-trifluor-1-[4-hidroksi-5-(1-hidroksiimino-etil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il]-etanon (177 mg, 0,54 mmol), miješa se u DCE-u (3 ml), obradi trietilaminom (0,4 ml, 2,8 mmol) i acetanhidridom (Ac₂O) (0,3 ml, 2,8 mmol), zatim miješa 18 sati. Reakcijsku smjesu obradi se s H₂O i ekstrahira etil-acetatom. Ekstrakte se osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira do žutog ulja, koje se otopi u bezvodnom DMF-u (3 ml) i obradi sa 60 % NaH u ulju (32 mg, 1,08 mmol). Nakon 18 sati miješanja doda se još 60 % NaH u ulju (33 mg), a smjesu miješa 2 sata. Reakcijsku smjesu se ugasi s H₂O (5 ml) i ekstrahira smjesom 80 % etil-acetat/heksani (3 × 30 ml). Organski sloj ispere se s H₂O (3 × 20 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira, koncentrira i kromatografira kako bi se dobilo ulje (40 % etil-acetat/heksani R_f 0,56).

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

15 Postupcima opisanim u Primjeru 9C, 2,2,2-trifluor-7-metil-5-oksa-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(7),6,9-tetraen-etanon prevede se u naslovni spoj. Istog se obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (3 ml), koncentrira i otopi u minimalnoj količini CH₂Cl₂ zasićenog heksanima i miješa. Nakon 18 sati bijeli kristalni produkt prikupi se filtriranjem (18 mg, ukupno 13 %).

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

20 APCI MS *m/e* 215,2 [(M + 1)⁺].

Primjer 37

25 4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid i
4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid

1-(4-acetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (1,0 g, 3,3 mmol) i dimetilformamid-dimetilacetal (DMF-DMA) (4,0 g, 33,6 mmol) 18 sati se grije do 140 °C. Nakon hlađenja kristalni talog se filtrira i ispere etil-acetatom (690 mg, 58 %).

30 Gore navedenu krutinu, 3-dimetilamino-1-(10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-propenon (200 mg, 0,56 mmol), otopi se u etanolu (2 ml) i obradi s 5 N HCl u etanolu (0,1 ml), zatim i metilhidrazinom (0,6 mmol). Dobivenu smjesu 4 sata se grije do 70 °C. Smjesu se ohladi, razrijedi vodom i ekstrahira etil-acetatom, osuši (Na₂SO₄) i koncentrira. Kromatografijom na silikagelu dobije se 3/1 smjesu regioizomernih produkata (130 mg, 68 %).

35 (TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,40).

40 Gore navedeno ulje (130 mg, 0,388 mmol) i Na₂CO₃(s) (82 mg, 0,775 mmol) 18 sati se miješa u metanolu (10 ml) i H₂O (5 ml). Nakon hlađenja reakciju smjesu se razrijedi vodom, ekstrahira s CH₂Cl₂, osuši kroz pamučni čep i koncentrira. Produkt se pročisti kromatografijom na silikagelu i koncentrira do ulja. S 2 N HCl u metanolu dobije se sol, koncentrira i prekrizalizira iz smjese metanol/etil-acetat kako bi se dobilo 3/1 smjesu regioizomernih pirazola (85 mg, 58 %).

(5 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,25).

45 TFA-preteča APCI MS *m/e* 336,2 [(M + 1)⁺].

Primjer 384,5-diklor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid5 1-(4,5-diklor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

(Na temelju E. Campaigne i W. Thompson: "*J. Org. Chem.*", 72, 629, (1950).)

10 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (539 mg, 2,1 mmol) miješa se u CH₂Cl₂ (5 ml) i obradi s ICl₃(s) (982 mg, 4,21 mmol). Dobivenu narančastu otopinu miješa se 30 minuta, prebaci u zasićenu vodenu otopinu NaHSO₃ (25 ml), ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 25 ml), osuši kroz pamučni čep i koncentrira do ulja (570 mg, 84 %).

(TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,62).

15

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

20 1-(4,5-diklor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (570 mg, 1,75 mmol) miješa se u metanolu (25 ml) i obradi s Na₂CO₃(s) (5 g, 47 mmol) u H₂O (5 ml). Promiješanu smjesu 4 sata se grije do 70 °C, koncentrira do krutine, razrijedi s H₂O i ekstrahira etil-acetatom (3 × 40 ml). Produkt se ekstrahira u 1 N vodenu otopinu HCl (2 × 40 ml), koju se ispere etil-acetatom, zatim zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ neutralizira do pH ~10. Produkt se ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 40 ml), filtrira kroz pamučni čep i koncentrira do ulja (400 mg, 100 %).

25 Ulje se otopi u metanolu, obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (4 ml) i koncentrira, zatim otopi u minimalnoj količini metanola zasićenog s Et₂O i miješa 18 sati. Produkt se prikupi filtriranjem (210 mg, 45 %).

(TLC: 50 % etil-acetat/heksani (NH₃) R_f 0,08).

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

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 141,02, 130,60, 126,58, 45,54, 40,55, 38,30.

30 GCMS *m/e* 227, 229 (M⁺).

Talište: 283-291 °C.

Primjer 3935 N⁴,N⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid-hidroklorid10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonil-klorid

40 1-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (530 mg, 2,1 mmol) dodaje se u klorsulfonsku kiselinu (2 ml, 30 mmol) i miješa 5 minuta. Smjesu se ugasi ledom, ekstrahira etil-acetatom, osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira kako bi se dobilo ulje (640 mg, 87 %).

(TLC: 30 % etil-acetat/heksani R_f 0,15).

45 N⁴,N⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid-hidroklorid

50 10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonil-klorid (320 mg, 0,9 mmol) miješa se u THF-u (10 ml) i obradi s 40 % Me₂NH/H₂O (1,5 ml). Nakon 10 minuta smjesu se koncentrira i kromatografira na silikagelu (TLC: 30 % etil-acetat/heksani R_f 0,31) kako bi se dobilo ulje (256 mg, 78 %). Ovaj materijal otopi se u metanolu (6 ml) i NH₄OH (2 ml) i miješa 18 sati. Smjesu se koncentrira i azeotropira iz metanola (3 ×). Dobiveno ulje otopi se u metanolu i obradi s 3 N HCl u etil-acetatu (4 ml), koncentrira, otopi u minimalnoj količini metanola zasićenog s Et₂O i miješa 18 sati. Produkt se prikupi filtriranjem u obliku bijelog praha (163 mg, 59 %).

(TLC: 10 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,54).

55

¹H NMR (podaci za slobodnu bazu) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,07 (dd, *J* = 12,5, 2,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).

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

GCMS *m/e* 266 (M⁺).

60

(podaci za HCl sol) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68-7,52 (3H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, H), 2,58 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H).
GCMS m/e 266 (M^+).

5 Analiza:

Izračunato za: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:
C, 51,56; H, 6,32; N, 9,25.

Opaženo: C, 51,36; H, 6,09; N, 9,09.

10 **Primjer 40**4-(1-pirolidinilsulfonyl)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid

15 Pirolidinski analog dobije se iz 10-trifluoracetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonyl-klorida (320 mg, 0,9 mmol), primjerice zamjenom pirolina u koraku kondenzacije, opisanom u Primjeru 39B. TFA produkt izdvoji se u obliku ulja (314 mg, 89 %). Uklanjanjem zaštite i prevodenjem u sol, kao u Primjeru 39B, dobije se bijeli prah (189 mg, 63 %).

(TLC: 10 % metanol/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,60).

20 (TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,65).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,30-3,15 (m, 8H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,98 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,72 (m, 4H).

25 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146,91, 144,08, 136,65, 127,90, 124,18, 122,36, 50,43, 47,87, 46,80, 46,63, 42,11, 39,63, 25,10.

APCI MS m/e 293 [($M + 1$)⁺]. (podaci HCl sol).

(podaci za HCl sol) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (br s, NH), 8,1 (br s, NH), 7,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 0,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,39-3,01 (10H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,66 (m, 4H).

30 GCMS m/e 292 (M^+).

Analiza:

Izračunato za: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{metanol}$:
35 C, 54,07; H, 6,47; N, 8,51.

Opaženo: C, 53,98; H, 6,72; N, 8,12.

Primjer 4140 5,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on-hidroklorid

(Naslovni spoj dobije se postupcima opisanim u G.J. Quallich i P.M. Morrissey: "Synthesis", 51-53, (1993.), obradom *tert*-butil-4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboksilata, kao ekvivalenta *ortho*-fluorfenilnom ostatku.).

45 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, NH), 9,88 (br s, NH), 7,52 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,35-3,13 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H).

APCI MS m/e 215,2 [($M + 1$)⁺].

50 **Primjer 42**6-okso-5-oksa-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hidroklorid

(U pogledu referenci vidjeti: R.J. Nachman: "J. Het. Chem.", 1545, (1982).)

55 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon (317 mg, 1,11 mmol) miješa se u THF-u (10 ml), obradi karbonildiimidazolom (269 mg, 1,66 mmol) i 18 sati grije do 60 °C. Smjesu se koncentrira, razrijedi s CH_2Cl_2 (50 ml) i ispere 1 N vodenom otopinom HCl (3 × 10 ml). Organski sloj osuši se kroz pamučni čep, koncentrira i kromatografira na silikagelu (50 % etil-acetat/heksani) kako bi se dobilo ulje (130 mg). Ovaj materijal prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 9C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,78 (s, NH), 9,56 (br s, NH), 7,63 (br s, NH), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,26 (br s, 2H), 3,16 (br t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H).
APCI MS m/e 217,2 [(M + 1)⁺].

5 **Primjer 43**

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

2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon i fenilacetil-klorid prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 47.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36-7,24 (5H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,39 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,18 (2H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H).
APCI MS m/e 291,2 [(M + 1)⁺].

15

Primjer 44

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

20 5-fluor-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen i
5-jod-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen

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

25

30 Magnezijevе strugotine (9,37 g, 385 mmol) miješa se u bezvodnom THF-u (1000 ml) u plamenom osušenoj trogrolj tikvici od 2 l okruglog dna, opremljenoj neegalizirajućim lijevkom za dodavanje od 250 ml, adapterom za protok dušika (N₂), mehaničkom miješalicom i djelotvornim kondenzatorom, opremljenim adapterom za protok N₂. Tikvicu se miješa i grije do refluksa uklonjivim plaštem za grijanje. Doda se 2,6-difluor-jodbenzen (0,3 g), zatim i 3 N EtMgBr u THF-u (0,3 ml). Lijevak za dodavanje napuni se homogenom smjesom ciklopentadiena (24,24 g, 367 mmol) i 2,6-difluor-jodbenzena (88,0 g, 367 mmol). Kako bi se olakšalo inicijaciju dodaje se male obroke (~1 ml) homogene smjese (~4 ×). Nakon ~15 minuta reakciju se započne (egzotermija, uz kondenziranje pare), a grijanje održava, po potrebi, tijekom dodavanja sadržaja iz lijevka za dodavanje. Reakcijsku smjesu se zatim ~1 sat drži na refluksu (bez SM po GCMS).

35

40 Reakcijsku smjesu ohladi se do sobne temperature i ugasi s H₂O (200 ml), nakon čega slijedi 1 N vodena otopina HCl (200 ml) kako bi se otopilo krutine. Produkt se ekstrahira heksanima (4 × 150 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se zasićenom vodnom otopinom NaHCO₃ (150 ml), osuši (Na₂SO₄), filtrira kroz čep od silicij-dioksida, uz ispiranje heksanima, i koncentrira do ulja (70 g). Kromatografijom na silikagelu, uz eluiranje heksanima, dobije se 2 obroka (9,0 i 21,0 g), koji prvenstveno sadrže 5-jod-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen.

(TLC: heksani R_f 0,63).

5-jod-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2,3-diol

45

50 5-jod-1,4-dihidro-1,4-metano-naftalen (20 g) i *N*-metilmorfolin-*N*-oksid (17,61 g, 130 mmol) miješa se u acetonu (90 ml) i H₂O (13 ml). Tome se doda otopina OsO₄ (0,2 ml, 2,5 tež.% otopine u *t*-butanolu, 0,02 mmol). Nakon 144 sati doda se Florisil (5 g) i zasićenu vodenu otopinu NaHSO₃ (3 ml) i miješa 30 minuta. Smjesu se filtrira kroz jastučić od Celite, a filtrat koncentrira kako bi se dobilo ulje, koje se pročisti kromatografijom na silikagelu, uz eluiranje gradijentom heksana do 100 % etil-acetata, kako bi se dobilo žutu krutinu (13,73 g).

APCI MS m/e 301,1 [(M - 1)⁺].

10-benzil-3-jod-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

5-jod-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2,3-diol (8,33 g, 27,6 mmol) i Et₃NBnCl (10 mg) snažno se miješa u dikloretanu (25 ml) i H₂O (75 ml), zatim obradi natrij-perjodatom (6,17 g, 29,0 mmol). Nakon 1,5 sati slojeve se razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira DCE-om (2 × 40 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se s H₂O (4 × 30 ml) do prestanka opažanja reakcije na škrob-jodidni papir, zatim zasićenom vodenom otopinom NaCl (30 ml). Organski sloj osuši se kroz pamučni čep i obradi benzilaminom (3,16 ml, 29,0 mmol) i miješa 2 minute, zatim prebaci u lijevak za dodavanje. Ovu otopinu se ~10 minuta dodaje u snažno promiješanu ohlađenu (0 °C) smjesu NaHB(OAc)₃ (18,72 g, 88,0 mmol) u DCE-u (150 ml). Nakon završetka dodavanja smjesu se 2 sata miješa bez hlađenja. Smjesu se ugasi zasićenom vodenom otopinom Na₂CO₃ (100 ml) i miješa 1 sat, zatim se slojeve razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Prikupljeni organski sloj ispere se zasićenom vodenom otopinom NaCl (50 ml), osuši kroz pamučni čep i koncentrira. Kromatografijom na silikagelu dobije se ulje (6,3 g, 61 %).

(TLC: 5 % etil-acetat/heksani R_f 0,10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 3,58 (AB dd, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,26 (br s, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,04 (br d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,83 (br d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H).
APCI MS m/e 376,0 [(M + 1)⁺].

10-benzil-3-fenil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

(U pogledu rasprave vidjeti: N. Miyaura i A. Suzuki: "Chem. Rev.", 95, 2457-2483, (1995).)

10-benzil-3-jod-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (375,3 mg, 1,0 mmol), kalij-acetat (785 mg, 8,0 mmol) i fenilboronsku kiselinu (183 mg, 1,5 mmol) pomiješa se u smjesi 10/1 etanol/H₂O (5 ml). Smjesu se degazira (3 ciklusa vakuum/N₂), obradi tetrakis(trifenilfosfin)paladijem(0) (57,5 mg, 0,05 mmol) i 18 sati grije do 90 °C. Reakcijsku smjesu ohladi se, razrijedi s H₂O i ekstrahira s Et₂O (3 × 50 ml). Organski sloj ispere se slanom vodom (50 ml), osuši (MgSO₄), filtrira i koncentrira kako bi se dobilo ulje (180 mg, 55 %).

(TLC: 4 % etil-acetat/heksani R_f 0,18).
GCMS m/e 325 (M)⁺.

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

10-benzil-3-fenil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien prevede se u naslovni spoj uz uvjete opisane u Primjeru 2D.

(TLC: 10 % metanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,30).

(podaci za slobodnu bazu) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,15 (8H), 3,17 (br s, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,91 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H).
APCI MS m/e 236,2 [(M + 1)⁺].

(HCl sol) Talište: 262-265 °C.

Analiza:

Izračunato za: C₁₇H₁₇N·HCl·1/3H₂O:

C, 73,26; H, 6,86; N, 5,19.

Opaženo: C, 73,50; H, 6,77; N, 5,04.

Primjer 453-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid10-benzil-3-boronska kiselina-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

10-benzil-3-jod-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hidroklorid (3,0 g, 7,99 mmol) miješa se u bezvodnom THF-u (40 ml) na -78 °C u atmosferi dušika i obradi ukapavanjem *n*-BuLi (3,84 ml, 2,5 M otopina u heksanima, 9,59 mmol). Nakon 10 minuta ukapa se triizopropil-borat (4,61 ml, 20,0 mmol). Nakon ~30 minuta reakcijsku smjesu prebaci se u zasićenu vodenu otopinu NaHCO₃, miješa 5 minuta, ekstrahira etil-acetatom (3 × 50 ml) i koncentrira. Ostatak se otopi u smjesi 30 % Et₂O/heksani i ekstrahira 1 N vodenom otopinom NaOH (4 × 50 ml). Prikupljeni vodeni bazični sloj obradi se koncentriranim HCl, kako bi se postiglo pH 8, te ekstrahira etil-acetatom (4 × 25 ml), osuši (Na₂SO₄) i skine. Kromatografijom na silikagelu, uz eluiranje najprije 3 % etil-acetat/heksanima kako bi se uklonilo nepolarne komponente, zatim smjesom 5 % metanol/CH₂Cl₂, dobije se naslovni spoj.

(TLC: 25 % etil-acetat/heksani R_f 0,60).

10-benzil-3-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

5

10-benzil-3-boronska kiselina-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (140 mg, 0,48 mmol) otopljen u THF-u (5 ml) obradi se *N*-metilmorfolin-*N*-oksidom (64,5 mg, 0,48 mmol), te u trajanju od 1 sata dovede do refluksa. Reakcijsku smjesu koncentrira se i kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo produkt.

10 (TLC: 25 % etil-acetat/heksani R_f 0,18).

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

15 APCI MS m/e 266,5 [(M + 1)⁺].

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

20 10-benzil-3-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (160 mg, 0,60 mmol) prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 1D.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (dd, $J = 8,0, 7,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,51 (br s, 1H), 3,33-3,25 (3H), 3,16 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,02 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H).
APCI MS m/e 175,8 [(M + 1)⁺].

25 (HCl sol) Talište: 253-255 °C.

Primjer 46

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

30

Naslovni spoj dobije se postupcima opisanim u Primjerima 1 i 2, počevši s 2,4,5-trifluorbrombenzenom.

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

APCI MS m/e 196,2 [(M + 1)⁺].

35 (HCl sol) Talište: 301-303 °C.

Analiza:

Izračunato za: C₁₁H₁₁F₂N·HCl·1/6H₂O:

C, 56,30; H, 5,30; N, 5,97.

Opaženo: C, 56,66; H, 5,41; N, 5,96.

40

Primjer 47

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

45 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon i propionil-klorid prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 30, te S.W. Goldstein i P.J. Dambek: "*J. Het. Chem.*", 27, 335, (1990.).

¹H NMR (400 MHz, CDOCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,41 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,20 (2H), 3,01 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

50 APCI MS m/e 229,2 [(M + 1)⁺].

Primjer 48

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

- 5 2,2,2-trifluor-1-(4-hidroksi-5-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-etanon i izobutiril-klorid prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 47.

(TLC: 25 % etil-acetat/heksani R_f 0,14).

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (2H), 3,49 (br s, 2H), 3,41 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,33-3,19 (3H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

APCI MS m/e 243,2 $[(M + 1)^+]$.

(HCl sol) Talište: 249-251 °C.

Primjer 49

15

5,4-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

1-(5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

- 20 (Na temelju postupka u K.N. Campbell i I.J. Scaffner: "*J. Am. Chem. Soc.*", 67, 86, (1945).)

- 25 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (607 mg, 1,98 mmol) otopi se u smjesi 95 % etanol/ H_2O (5 ml) i obradi s $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (800 mg, 2,97 mmol), ZnCl_2 (27 ml, 0,20 mmol) u etanolu (2 ml). Smjesu se 15 minuta grije do 65 °C, obradi akroleinom (0,2 ml, 2,97 mmol) i 2,5 sati grije do refluksa. Smjesu se procijeni dovršenom na temelju TLC, ohladi i ugasi u zasićenoj vodenoj otopini NaHCO_3 (40 ml). Smjesu (pH 8,5) ekstrahira se s CH_2Cl_2 (8 \times 30 ml). Organski sloj ispere se s H_2O i zasićenom vodenom otopinom NaCl, zatim osuši kroz pamučni čep. Koncentriranjem se dobije tamno ulje, koje se kromatografira na silikagelu kako bi se dobilo žuto ulje (105 mg, 17 %).

- 30 (TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,08).

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

- 35 1-(5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (94,7 mg, 0,31 mmol) prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 7 kako bi se dobilo kristalnu krutinu (36,9 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,3, 5,6$ Hz, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,58 (br d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,40 (M, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H).

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

- 40 Talište: 260 °C (razgr.).

Analiza:

Izračunato za: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$:

C, 59,38; H, 5,69; N, 9,89.

Opaženo: C, 59,69; H, 5,82; N, 9,79.

45

Primjer 50

6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

- 50 1-(6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

Postupkom opisanim u Primjeru 49A 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (686 mg, 2,00 mmol) reagira s (*E*)-2-butenalom (0,2 ml, 2,97 mmol) kako bi se dobilo žuto ulje (335,6 mg, 52 %).

55

(TLC: 75 % etil-acetat/heksani R_f 0,25).

6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

Postupcima opisanim u Primjeru 1-(6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (308 mg, 0,96 mmol) se prevede u naslovni spoj 7 kako bi se dobilo krutinu (186 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (d, *J* = 8,5, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,57 (br d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,38 (M, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H).
APCI MS m/e 225,2 [(M + 1)⁺].

Talište: >300 °C (razgr.).

Analiza:

Izračunato za: C₁₅H₁₅N₂·2HCl·1/2H₂O:
C, 58,83; H, 6,25; N, 9,15.

Opaženo: C, 58,49; H, 6,22; N, 9,02.

Primjer 517-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid1-(7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon

Postupkom opisanim u Primjeru 49A, 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (686 mg, 2,00 mmol) reagira s 2-metilpropenalom (0,25 ml, 3,00 mmol) kako bi se dobilo žuto ulje (94 mg, 15 %).

(TLC: 10 % metanol/CH₂Cl₂ R_f 0,16).

7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

Postupcima opisanim u Primjeru 7 1-(7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (86 mg, 0,27 mmol) se prevede u naslovni spoj kako bi se dobilo kristalnu krutinu (12,6 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,57 (br d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,39 (M, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H).
APCI MS m/e 225,0 [(M + 1)⁺].

Primjer 527-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid1-(7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon

Postupkom opisanim u Primjeru 49A, 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (686 mg, 2,00 mmol) reagira s 2-etilpropenalom (0,35 ml, 3,60 mmol) kako bi se dobilo žuto ulje (110 mg, 16 %).

(TLC: 75 % etil-acetat/heksani R_f 0,32).

7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

Postupcima opisanim u Primjeru 1-(7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (94 mg, 0,28 mmol) se prevede u naslovni spoj 7 kako bi se dobilo kristalnu krutinu (33 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,56 (br d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,37 (M, 2H), 3,05 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

APCI MS m/e 239,1 [(M + 1)⁺].

Talište: 288-291 °C (razgr.).

Analiza:

Izračunato za: $C_{16}H_{16}N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$:
 C, 58,36; H, 6,73; N, 8,51.
 Opaženo: C, 57,98; H, 5,99; N, 8,41.

5 **Primjer 53**

8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

1-(8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

10

Postupkom opisanim u Primjeru 49A 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (775 mg, 2,52 mmol) reagira s 1-buten-3-onom (0,32 ml, 3,79 mmol) kako bi se dobilo žuto ulje (424 mg, 52 %).

15 (TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,08).

8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

20 Postupcima opisanim u Primjeru 7 1-(8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (403 mg, 1,26 mmol) se prevede u naslovni spoj kako bi se dobilo kristalnu krutinu (266 mg).

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,76 (br m, 2H), 3,58 (br d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H).

25 Analiza:

Izračunato za: $C_{15}H_{16}N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$:
 C, 57,15; H, 6,39; N, 8,89.
 Opaženo: C, 57,43; H, 6,44; N, 8,82.

30 **Primjer 54**

5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hidroklorid

Litij-3,3-dimetoksiopropanoat

35

(U pogledu postupaka u C. T. Alabaster i drugi: "*J. Med. Chem.*", 31, 2048-2056, (1988.).)

40 Metil-3,3-dimetoksiopropanoat (14,25 g, 96,2 mmol) u THF-u (100 ml) obradi se s $LiOH \cdot H_2O$ (2,5 g, 106 mmol) i H_2O (2 ml). Smjesu se tijekom 4 sata dovede do refluksa, ohladi do sobne temperature i azetropski osuši iz THF-a (4 \times) kako bi se dobilo bijele krutine (13,3 g).

1-(4-(*N*-3',3'-dimetoksi-propionamid)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

45 Litij-3,3-dimetoksiopropanoat (840 mg, 6,0 mmol) u THF-u (15 ml) obradi se ukapavanjem trifluoracetanhidrida (0,85 ml, 6,0 mmol) i miješa 15 minuta. Dobivenu žutu otopinu ukapa se u snažno promiješanu smjesu 1-(4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanona (540 mg, 2 mmol) u THF-u (5 ml) i zasićene vodene otopine $NaHCO_3$ (2 ml). Nakon 3 sata reakcijsku smjesu se razrijedi s H_2O i ekstrahira etil-acetatom (3 \times). Organski sloj ispere se slanom vodom, osuši preko Na_2SO_4 , filtrira i koncentrira do ulja, koje se pročisti kromatografijom na silikagelu kako bi se dobilo bijelu krutinu (477 mg, 62 %).

50

(TLC: 50 % etil-acetat/heksani R_f 0,37).

1-(5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

55 1-(4-(*N*-3',3'-dimetoksi-propionamid)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (460 mg, 1,19 mmol) obradi se trifluoroctenom kiselinom (4 ml) i miješa 18 sati, koncentrira, razrijedi s CH_2Cl_2 i H_2O . Vodeni sloj ekstrahira se s CH_2Cl_2 (4 \times), a organski sloj ispere zasićenom vodenom otopinom $NaCl$, zatim osuši kroz pamučni čep. Koncentriranjem se dobije žuta krutina (320 mg, 83 %).60 5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hidroklorid

1-(5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (540 mg, 2 mmol) prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 7 kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku ružičaste kristalne krutine (72 mg, 71 %).

5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,56 (br s, 1H), 3,49 (dd, *J* = 12,4, 5,8 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H).

APCI MS *m/e* 227 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 300 °C (razgr.).

Analiza:

10 Izračunato za: C₁₄H₁₄N₂·2HCl:
C, 56,20; H, 5,39; N, 9,36.

Opaženo: C, 56,40; H, 5,63; N, 9,25.

Primjer 55

15

6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

1-(6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon

20 1-(5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (156 mg, 0,49 mmol) obradi se s POCl₃ (5 ml) i uz miješanje 3 sata grije do 100 °C. Nakon koncentriranja u vakuumu ostatak se razrijedi s CH₂Cl₂ (15 ml) i uz miješanje pažljivo obradi zasićenom otopinom NaHCO₃ (10 ml). Kad se razvijanje CO₂ uspori, smjesu se razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 ×). Organski sloj ispere se s H₂O i zasićenom otopinom NaCl, filtrira kroz pamuk i koncentrira do smeđeg ulja (217 mg, 93 %).

25

(TLC: etil-acetat, R_f 0,3).

¹H NMR (400 MHz, ²HCCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H).

APCI MS *m/e* 341,1 [(*M* + 1)⁺].

30

6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

1-(6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etonon (26 mg, 0,076 mmol) prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 7 kako bi se dobilo naslovni spoj u obliku krutine (5,8 mg, 24 %).

35

¹H NMR (slobodna baza, 400 MHz, ²HCCl₃) δ 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,24 (br s, 1H), 3,12 (br d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,96 (br d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H).

40 APCI MS *m/e* 245,1 [(*M* + 1)⁺].

Primjer 56

45

6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

tert-butil-6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboksilat

6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen (2,82 g, 11,53 mmol) prevede se u naslovni spoj, kao što je opisano u Primjeru 12 A, kako bi se dobilo smeđe ulje (3,55 g, 89 %).

50

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ R_f 0,37).

tert-butil-6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboksilat

Metalni natrij (~12 mg) otopi se uz miješanje u metanolu (1 ml) u atmosferi dušika i obradi otopinom tert-butil-6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboksilata (118 mg, 0,33 mmol) u metanolu (3 ml) i tijekom 18 sati dovede do refluksa. Smjesu se ohladi, koncentrira, obradi s H₂O i ekstrahira s CH₂Cl₂. Organski sloj ispere se zasićenom otopinom NaCl i filtrira kroz pamučni čep, zatim koncentrira do ulja (165 mg).

(TLC: 5 % metanol/CH₂Cl₂ R_f 0,55).

6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

tert-butil-6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboksilat (138 mg, 0,41 mmol) otopi se u trifluoroctenoj kiselini (4 ml) i tijekom 4 sata dovede do refluksa. Smjesu se ohladi i koncentrira do ulja, koje se otopi u etil-acetatu i obradi 3 N HCl/etil-acetatom (1 ml). Nakon koncentriranja ostatak prekrizalizira iz metanol/dicil-ctera kako bi se dobilo krutinu bež boje (51 mg, 26 %).

¹H NMR (slobodna baza, 400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,65 (br s, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,50 (dd, *J* = 12,4, 3,8 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H).

APCI MS m/e 241,2 [(M + 1)⁺].

Talište: 240, (zatamnjenje), 275 °C (razgr.).

(TLC: 10 % metanol (NH₃)/CH₂Cl₂, R_f 0,38).

Primjer 576-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid1-(6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien prevede se u 1-(3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon postupcima opisanim u Primjeru 7A. Ovaj produkt nitrira se kao što je opisano u Primjeru 7B. Dobivenu smjesu nitriranih produkata reducira se kao što je opisano u Primjeru 8, zatim prevede u klorkinolin, kao što je opisano u Primjerima 54 i 55. Ove produkte razdvoji se kromatografijom na stupcu silikagela kako bi se dobilo naslovni spoj.

(TLC: 50 % etil-acetat/heksani, R_f 0,50).

6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hidroklorid

1-(6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon prevede se u 6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen postupcima opisanim u Primjeru 7C.

¹H NMR (slobodna baza, 400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,52 (br s, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,11 (dd, *J* = 12,8, 1,6 Hz, 2H), 2,97 (ddd, *J* = 12,8, 2,5, 2,5 Hz, 1H), 2,85 (ddd, *J* = 12,8, 2,5, 2,5 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H).

EI MS m/e 263 [M +].

Ovaj materijal prevede se u naslovni spoj, kao što je opisano u Primjeru 7C.

Primjer 585,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hidroklorid1-(5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon

1-(4,5-diamino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (536 mg, 1,88 mmol) miješa se u etanolu (4 ml). Ovu smjesu se obradi metil-2-hidroksil-2-metoksiacetatom (0,203 ml, 2,07 mmol) i 2,5 sata miješa na 70 °C. Reakcijsku smjesu ohladi se do sobne temperature i koncentrira. Trituriranjem metanolom i filtriranjem dobije se svijetložute krutine (337 mg, 55 %).

(TLC: 10 % metanol/CH₂Cl₂ R_f 0,57).

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

1-(5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-il)-2,2,2-trifluor-etanon (145 mg, 0,45 mmol) prevede se u naslovni spoj postupcima opisanim u Primjeru 7C kako bi se dobilo smeđu krutinu (26 mg, 46 %).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 3,28 (br d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,12 (br d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H).

APCI MS *m/e* 228,2 [(*M* + 1)⁺].

Talište: 296, (zatamnjenje), 310 °C (razgr.).

(TLC: 10 % CH₂Cl₂/metanol (NH₃) R_f 0,10).

Primjer 59

10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-tosilat

3-*N*-benzil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-metano-1*H*-3-benzazepin

Struju ozona propuše se kroz otopinu 4,00 g benzonorbordiena (1,4-dihidro-1,4-metanonaftalena) (28,1 mmol, 1,0 ekvivalent) u 80 ml metanola na -78°C. Nakon što otopina poplavi razvijanje ozona se zaustavi nakon nekoliko minuta, te se pet minuta propuhuje kisik kako bi se uklonilo plavu boju. Zatim se otopinu 20-40 minuta propuhuje dušikom kako bi se dezoksigeniralo otopinu. U hladnu otopinu doda se 0,199 g 5 % platine na ugljiku, 55 % vlažnosti, težinski, (0,281 mmol, 0,001 ekvivalent). Sustav se pasivizira vodikom, stavi pod tlak od 280 kPa (40 psi) vodika i postupno grije do sobne temperature. Nakon što se ozonid posve reducira (unutar 45-60 minuta), u reakcijsku smjesu doda se još 0,798 g 5 % platine na ugljiku (0,112 mmol, 0,004 ekvivalent) na 0°C, zatim i 3,07 ml benzilamina (28,1 mmol, 1,0 ekvivalent) i 0,561 ml 96 % mravlje kiseline (14,0 mmol, 0,50 ekvivalent). Sustav se ponovno stavi pod tlak do 350 kPa (50 psi) vodika i pusti neka se zagrije do sobne temperature. Nakon 4 sata reakcijsku smjesu se izvadi iz reaktora i filtrira kroz čep od Celite, uz ispiranje s 20 ml metanola. Ovu reakcijsku smjesu upotrijebi se u sljedećem koraku (Primjer 59B), no izdvajanje međuprodukta prevede se na sljedeći način: filtrat se koncentrira u vakuumu i razdjeli između 40 ml metilen-klorida i 30 ml zasićene vodene otopine natrij-karbonata; vodeni sloj ekstrahira se s još 30 ml metilen-klorida; prikupljene organske slojeve osuši se preko bezvodnog natrij-sulfata i koncentrira; ostatak se otopi u 10 ml 9:1 heksan/etil-acetata i propusti kroz čep od silikagela; a nakon koncentriranja filtrata naslovni spoj dobije se u obliku ulja (3,34 g, 48 %).

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

2,3,4,5-tetrahidro-1,5-metano-1*H*-3-benzazepin-tosilat

Tlačni reaktor napuni se sirovim 3-*N*-benzil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-metano-1*H*-3-benzazepinom (iz Primjera 59A prije obrade) u 100 ml metanola. U reakcijsku smjesu doda se 3,74 g monohidrata *p*-toluensulfonske kiseline (19,7 mmol, 0,7 ekvivalent) i 0,986 g 20 % paladij-hidroksida na ugljiku, 50 % vlažnosti, težinski (0,703 mmol, 0,025 ekvivalent). Reaktor se stavi pod tlak do 350 kPa (50 psi) vodika i grije do 40 °C. Nakon 15 sati grijanja reaktor se ohladi do sobne temperature. Reakcijsku smjesu filtrira se kroz Celite, uz ispiranje s metanolom. Filtrat se koncentrira u vakuumu i skine s 20 ml izopropanola. Ostatak se ponovno otopi u 32 ml izopropanola i grije do 70°C. U vruću otopinu doda se 16 ml heksana, a dobivenu otopinu pusti neka se polako hladi uz miješanje. Dobiveni kristali 12 sati se miješa na sobnoj temperaturi. Bijele kristale filtrira se i osuši kako bi se dobilo 2,65 g (28 %) tosilatne soli 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-metano-1*H*-3-benzazepin-tosilata;

Talište: 207-208 °C;

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

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

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

Analiza:

Izračunato za: C₁₈H₂₁NO₃S:

C, 65,23; H, 6,39; N, 4,23;
 Opaženo: C, 65,05; H, 6,48; N, 4,26.

Primjer 60

5

10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-tosilat

Metil-3-okso-indan-1-karboksilat

10 Otopinu 10,0 g 3-okso-indan-1-karboksilne kiseline (56,8 mmol, 1,0 ekvivalent) i 0,25 ml koncentrirane sumporne kiseline u 20 ml metanola 4 sata se grije do refluksa. Reakcijske smjesu zatim se ohladi do sobne temperature i razrijedi sa 100 ml metil-*tert*-butil-alkohola. Organsku otopinu 2 × se ispere sa 60 ml zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata i 1 × s 50 ml zasićene vodene otopine natrij-klorida. Organski sloj osuši se preko bezvodnog natrij-sulfata i koncentrira. Naslovni spoj kristalizira u obliku bijele krutine nakon koncentriranja (10,4 g, 96 %).

15

Talište: 46-47 °C.

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

20

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

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

Metil-3-cijano-3-trimetilsilaniloksi-indan-1-karboksilat

25

U otopinu 3,80 g metil-3-okso-indan-karboksilne kiseline (20,0 mmol, 1 ekvivalent) u 6 ml toluena i 2 ml acetonitrila doda se 192 mg cink-jodida (0,600 mmol, 0,03 ekvivalent), zatim i 3,47 ml trimetilsilil-cijanida (26,0 mmol, 1,3 ekvivalent). Reakcijsku smjesu 5 sati se grije do 50 °C. Reakcijsku smjesu zatim se ohladi do sobne temperature i razrijedi s 12 ml toluena i 8 ml zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata. Nakon 1 sata miješanja smjese slojeve se 30 razdvoji. Organski sloj ispere se s još 8 ml zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata, zatim i s 8 ml zasićene vodene otopine natrij-klorida. Organski sloj osuši se preko bezvodnog natrij-sulfata i koncentrira u vakuumu kako bi se dobilo metil-3-cijano-3-metilsilaniloksi-indan-1-karboksilat, u obliku ulja (5,61 g, 97 %). Sililirani cijanhidrinski naslovni spoj dobije se u obliku smjese 2 dijastereoizomera, u odnosu 2:1.

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

40 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (neodređeno) δ 172,3, 172,0, 142,3, 142,1, 140,1, 138,8, 130,8, 130,5, 129,1, 125,8, 125,6, 124,7, 124,3, 120,8, 120,6, 75,4, 75,3, 52,7, 52,7, 47,4, 46,8, 45,6, 45,3, 1,4, 1,3.

IR (čisto, cm⁻¹): 2956, 1739, 1477, 1436, 1253, 1197, 1169, 1135, 1092, 1033, 1011, 880, 843, 756, 623.

Analiza:

Izračunato za: C₁₅H₁₉NO₃Si:

C, 62,25; H, 6,62; N, 4,84;

45

Opaženo: C, 62,20; H, 6,53; N, 4,92.

Metil-3-aminometil-indan-1-karboksilat

U otopinu 5,79 g metil-3-cijano-3-trimetilsilaniloksi-indan-1-karboksilata (20,0 mmol, 1,0 ekvivalent) u 25 ml metanola 50 doda se 5,71 g monohidrata *p*-toluensulfonske kiseline (30,0 mmol, 1,5 ekvivalent). Otopinu se miješa 15 minuta, zatim se doda 4,21 20 % paladij-hidroksida na ugljiku, 50 % vlažnosti, težinski, (3,00 mmol, 0,15 ekvivalent). Reakcijsku smjesu podvrgne se hidrogenolizi pod tlakom od 350 kPa (50 psi) vodika, u trajanju od 24 sata. Nakon tog vremena reakcijsku smjesu se filtrira kroz Celite, a filtrat na tipičan način upotrijebi u sljedećem koraku (Primjer 60D). Izdvajanje naslovnog spoja provede se na sljedeći način: filtrat se koncentrira u vakuumu; ostatak se razdijeli između 30 55 ml metilen-klorida i 20 ml zasićene vodene otopine natrij-karbonata; vodeni sloj ekstrahira se s 15 ml metilen-klorida; prikupljene vodene slojeve ispere se s 40 ml zasićene vodene otopine natrij-klorida; organsku otopinu osuši se preko bezvodnog natrij-sulfata i koncentrira kako bi se dobilo naslovni spoj u obliku ulja (3,65 g, 89 %), uz približan odnos dijastereoizomera od 10:1.

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

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

U otopinu metil-3-aminometil-indan-1-karboksilata (uzeto 20,0 mmol, 1 ekvivalent) u 50 ml metanola (ovo je bila sirova reakcijska smjesa iz prethodnog koraka, Primjer 60C) doda se 3,84 g natrij-*tert*-butoksida (40,0 mmol, 2,0 ekvivalent). Reakcijsku smjesu 2 sata se grije do refluksa. Reakcijsku smjesu ohladi se do sobne temperature i koncentrira u vakuumu. Ostatak se razdjeli između 60 ml etil-acetata i 40 ml 5 % vodene otopine natrij-bikarbonata. Vodeni sloj još 2 \times se ekstrahira s 50 ml etil-acetata. Prikupljene organske slojeve osuši se preko bezvodnog natrij-sulfata i koncentrira kako bi se dobilo kruti materijal. Prekristaliziranjem krutine iz 10 ml toluena dobije se bijele kristale naslovnog spoja (1,78 g, 51 %).

15 Talište: 172-173 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,18 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173,6, 144,7, 144,6, 128,0, 127,7, 123,2, 122,9, 49,3, 47,9, 39,1, 38,4.

20 IR (čisto, cm^{-1}): 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613.

Analiza:

Izračunato za: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$:

C, 76,28; H, 6,40; N, 8,09;

25 Opaženo: C, 75,94; H, 6,27; N, 7,99.

E) 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-tosilat

U otopinu 1,38 g 9-okso-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-triena (8,00 mmol, 1 ekvivalent) u 8 ml tetrahidrofurana doda se 603 mg natrij-bor-hidrida (16,0 mmol, 2,0 ekvivalent), nakon čega se polako dodaje 2,77 ml bor-trifluorid dietil-eterata (21,6 mmol, 2,7 ekvivalent). Kada se pjenjenje smanji, reakcijsku smjesu 5 sati se grije do 50 °C. Reakcijsku smjesu se zatim ohladi do sobne temperature, radi dodavanja 10 ml metanola (najprije ga se ukapava) i 0,125 ml koncentrirane klorovodične kiseline. Grijanje se nastavi na refluksu, u trajanju od 12 sati. Reakcijsku smjesu zatim se ohladi do sobne temperature i koncentrira u vakuumu. Ostatak se razrijedi s 20 ml 20 % vodene otopine natrij-hidroksida, zatim s 30 ml metil-*tert*-butil-etera. Smjesu se miješa 30 minuta, a zatim se vodeni sloj ekstrahira s još 30 ml metil-*tert*-butil-etera. Prikupljene organske slojeve ispere se s 40 ml zasićene vodene otopine natrij-klorida i osuši preko bezvodnog natrij-sulfata. Nakon koncentriranja u vakuumu doda se 1,67 g monohidrata *p*-toluensulfonske kiseline (8,80 mmol, 1,1 ekvivalent) i 20 ml izopropanola. Otopinu se grije do homogenosti, a zatim je se pusti ncka se postupno hladi do sobne temperature uz miješanje. Dobije se bijele kristale naslovnog spoja, te ih se prikupi filtriranjem (2,17 g, 81 %).

Talište: 207-208°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,37 (d, $J = 11,2$ Hz, 4H), 3,30 (bs, 2H), 3,15 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H).

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

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

Analiza:

Izračunato za: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$:

50 C, 65,23; H, 6,39; N, 4,23;

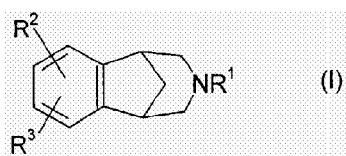
Opaženo: C, 65,05; H, 6,48; N, 4,26.

55

PATENTNI ZAHTEVI

60

1. Spoj formule



naznačen time što

R^1 je vodik, (C_1-C_6) alkil, nekonjugirani (C_3-C_6) alkenil, benzil, $XC(=O)R^{13}$ ili $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_4)$ alkil;

R^2 i R^3 se neovisno bira između vodika, (C_2-C_6) alkenila, (C_2-C_6) alkinila, hidroksi, nitro, amino, halogena, cijano, $-SO_q(C_1-C_6)$ alkila gdje q je 0, 1 ili 2, (C_1-C_6) alkilamino-, $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, aril- (C_0-C_3) alkil- ili aril- (C_0-C_3) alkil-O-, gdje navedeni aril se bira između fenila i naftila, heteroaril- (C_0-C_3) alkil- ili heteroaril- (C_0-C_3) alkil-O-, gdje navedeni heteroaril se bira između 5- do 7- članih aromatskih prstena s 1 do 4 heteroatoma, koje se bira između kisika, dušika i sumpora; $X^2(C_0-C_6)$ alkil- i $X^2(C_1-C_6)$ alkoksi- (C_0-C_6) alkil-, gdje X^2 je odsutan, ili X^2 je (C_1-C_6) alkilamino- ili $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, gdje ostaci (C_0-C_6) alkil- ili (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil- u navedenim $X^2(C_0-C_6)$ alkil- ili $X^2(C_1-C_6)$ alkoksi- (C_0-C_6) alkil- sadrže najmanje jedan atom ugljika, gdje se 1 do 3 atoma ugljika u navedenim ostacima (C_0-C_6) alkil- ili (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil- može izborno zamijeniti atomom kisika, dušika ili sumpora, uz uvjet da se bilo koja takva 2 heteroatoma mora razdvojiti s najmanje 2 atoma ugljika, gdje se bilo kojeg od alkilnih ostataka u navedenim grupama (C_0-C_6) alkil- ili (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil- može izborno supstituirati s 2 do 7 atoma fluora, gdje se jedan od atoma ugljika u svakom od alkilnih ostataka u navedenom aril- (C_0-C_3) alkil- i navedenom heteroaril- (C_0-C_3) alkil- može izborno zamijeniti atomom kisika, dušika ili sumpora, gdje se svaku od gore navedenih arilnih i heteroarilnih grupa može izborno supstituirati s jednim ili više supstituenata, po mogućnosti 0 do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C_1-C_6) alkila, izborno supstituiranog s 1 do 7 atoma fluora, (C_1-C_6) alkoksi, izborno supstituiranog s 2 do 7 atoma fluora, halogena, (C_2-C_6) alkenila, (C_2-C_6) alkinila, hidroksi, nitro, cijano, amino, (C_1-C_6) alkilamino-, $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$ i $-XC(=O)R^{13}$; ili

R^2 i R^3 , zajedno s ugljicima na koje su vezani, tvore 4- do 7- člani monociklički, ili 10- do 14- člani biciklički, karbociklički prsten, koji može biti zasićen ili nezasićen, gdje se 1 do 3 nekondenziranih atoma ugljika u navedenim monocikličkim prstenima, kao i 1 do 5 atoma ugljika u navedenim bicikličkim prstenima, koji nisu dio benzo prstena prikazanog u formuli I, može izborno i neovisno zamijeniti dušikom, kisikom ili sumporom, gdje navedeni monociklički i biciklički prsteni mogu izborno biti supstituirani s jednim ili više supstituenata, po mogućnosti 0 do 2 supstituenta za monocikličke prstene, odnosno od 0 do 3 supstituenta za bicikličke prstene, koje se neovisno bira između (C_0-C_6) alkil- ili (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil-, gdje ukupan broj atoma ugljika ne prelazi 6 i gdje bilo koji od alkilnih ostataka može izborno biti supstituiran s 1 do 7 atoma fluora; nitro, okso, cijano, halogena, (C_2-C_6) alkenila, (C_2-C_6) alkinila, hidroksi, amino, (C_1-C_6) alkilamino-, $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$ i $-XC(=O)R^{13}$;

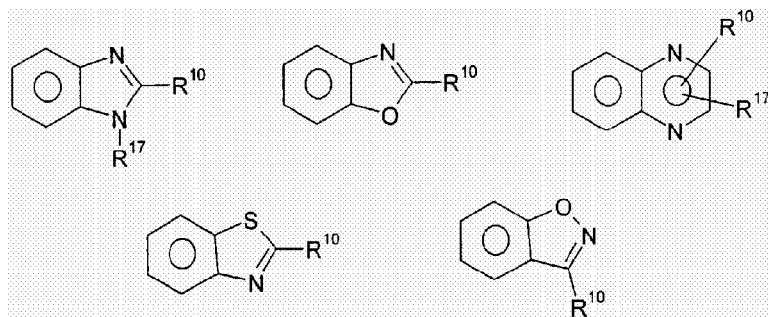
gdje R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 i R^{13} se neovisno bira između vodika i (C_1-C_6) alkila, ili R^5 i R^6 , ili R^7 i R^8 , zajedno s dušikom na koji su vezani, tvore piperidinski, piperidinski, morfolinski, azetidinski, piperazinski, $-N-(C_1-C_6)alkilpiperazinski$ ili tiomorfolinski prsten, ili tiomorfolinski prsten gdje sumpor iz prstena je zamijenjen sulfoksidom ili sulfonom; i

svaki X je, neovisno, (C_1-C_6) alkilen;

uz uvjet da: (a) najmanje jedan od R^1 , R^2 i R^3 ne može biti vodik, i (b) kada R^2 i R^3 su vodik, R^1 ne može biti vodik, (C_1-C_6) alkil ili nekonjugirani (C_3-C_6) alkenil; ili

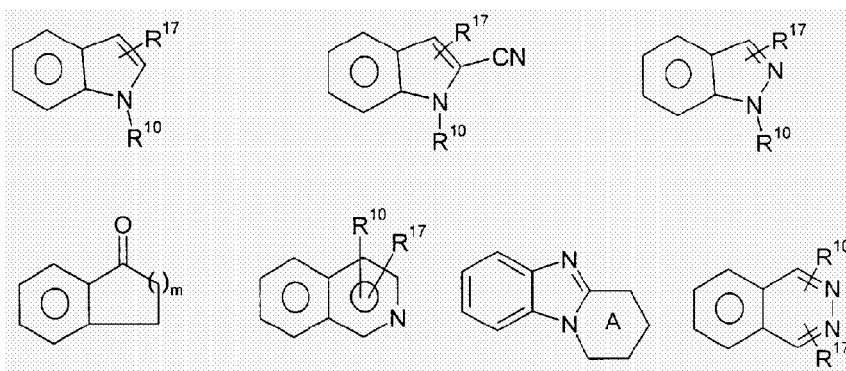
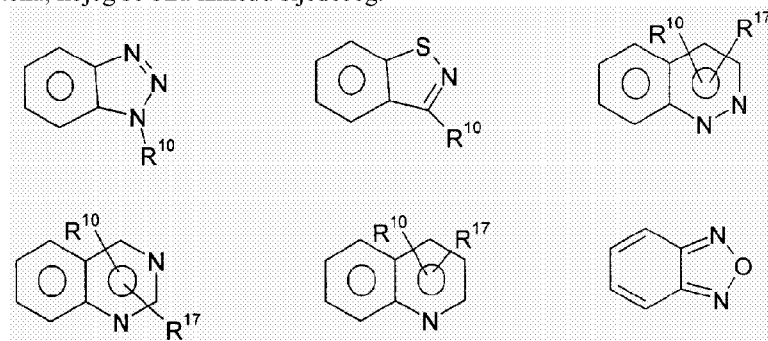
njihove farmaceutski prihvatljive soli.

- Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time što** R^2 i R^3 , zajedno s benzo prstenom formule I, tvore biciklički sustav prstena, kojeg se bira između sljedećeg:



gdje R^{10} i R^{17} se neovisno bira između vodika, (C_1-C_6) alkila i (C_1-C_6) alkoksi- (C_0-C_6) alkil-, gdje ukupan broj atoma ugljika ne prelazi 6 i gdje bilo koji od alkilnih ostataka može izborno biti supstituiran s 1 do 7 atoma fluora; nitro, cijano, halogena, amino, (C_1-C_6) alkilamino-, $[(C_1-C_6)alkil]_2$ amino-, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, fenila i monocikličkog heteroarila, gdje navedeni heteroaril se bira između 5- do 7- članih aromatskih prstena s 1 do 4 heteroatoma, koje se bira između kisika, dušika i sumpora, gdje R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 i R^{13} su definirani kao u zahtjevu 1.

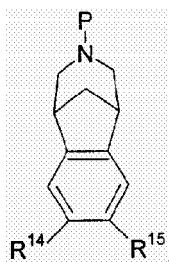
3. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što R^2 i R^3 ne tvore biciklički ili triciklički sustav prstena zajedno s benzo prstenom formule I.
4. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što jedan od R^2 i R^3 ili oba su $-C(=O)R^{13}$, gdje R^{13} je (C_1-C_6) alkil.
5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što jedan od R^2 i R^3 je $-COR^{13}$, gdje R^{13} je (C_1-C_6) alkil ili (C_1-C_3) alkil, izborno supstituiran s 1 do 7 atoma fluora.
6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što jedan od R^2 i R^3 je CF_3 , fluor, cijano, (C_2-C_6) alkinil ili C_2F_5 .
7. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što R^2 i R^3 , zajedno s benzo prstenom formule I, tvore biciklički ili triciklički sustav prstena, kojeg se bira između sljedećeg:



gdje R^{10} i R^{17} su definirani kao u patentnom zahtjevu 1, a m je 0, 1 ili 2, gdje se jedan od atoma ugljika u prstenu A može izborno zamijeniti kisikom ili $N(C_1-C_6)$ alkilom.

8. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u smanjivanju nikotinske ovisnosti ili pomaganje u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana kod sisavca, **naznačen time** što sadrži količinu spoja prema zahtjevu 1, djelotvornu u smanjivanju nikotinske ovisnosti ili pomaganju u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
9. Postupak smanjivanja nikotinske ovisnosti ili pomaganja u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni količine spoja prema zahtjevu 1, djelotvorne u smanjivanju nikotinske ovisnosti ili pomaganju u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana.

10. Farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se bira između upalne bolesti crijeva, ulcerativnog kolitisa, *pyoderma gangrenosum*, Chronove bolesti, sindroma iritabilnog crijeva, spastične distonije, kronične boli, akutne boli, celijačne sprue, upale ileoanalnog rezervoara, vazokonstrukcije, anksioznosti, paničnog poremećaja, depresije, bipolarnog poremećaja, autizma, poremećaja spavanja, poremećaja uzrokovanog dugotrajnim letom avionom kroz više vremenskih zona, amiotrofične lateralne skleroze (ALS), kognitivne disfunkcije, hipertenzije, bulimije, anoreksije, pretilosti, srčanih aritmija, hipersekrecije želučane kiseline, vrieda, feokromocitoma, progresivne supranuklearne paralize; ovisnosti i navikavanja na kemijska sredstva; ovisnosti o nikotinu, duhanskim produktima, alkoholu, benzodiazepinima, barbituratima, opioidima ili kokainu; glavobolje, migrene, inzulta, traumatske ozljede mozga, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, psihoze, Huntingtonove koreje, tardivne diskinezije, hiperkinezije, disleksije, shizofrenije, multiinfarktne demencije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, epilepsije, uključujući *petit mal absence* epilepsiju, senilne demencije Alzheimerovog tipa, Parkinsonove bolesti, deficita pažnje/hiperaktivnog poremećaja i Touretteovog sindroma kod sisavca, **naznačen time** što sadrži količinu spoja prema zahtjevu 1, djelotvornu u liječenju takvog poremećaja ili stanja, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
11. Postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između upalne bolesti crijeva, ulcerativnog kolitisa, *pyoderma gangrenosum*, Chronove bolesti, sindroma iritabilnog crijeva, spastične distonije, kronične boli, akutne boli, celijačne sprue, upale ileoanalnog rezervoara, vazokonstrukcije, anksioznosti, paničnog poremećaja, depresije, bipolarnog poremećaja, autizma, poremećaja spavanja, poremećaja uzrokovanog dugotrajnim letom avionom kroz više vremenskih zona, amiotrofične lateralne skleroze, kognitivne disfunkcije, hipertenzije, bulimije, anoreksije, pretilosti, srčanih aritmija, hipersekrecije želučane kiseline, vrieda, feokromocitoma, progresivne supranuklearne paralize; ovisnosti i navikavanja na kemijska sredstva; ovisnosti o nikotinu, duhanskim produktima, alkoholu, benzodiazepinima, barbituratima, opioidima ili kokainu; glavobolje, migrene, inzulta, traumatske ozljede mozga, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, psihoze, Huntingtonove koreje, tardivne diskinezije, hiperkinezije, disleksije, shizofrenije, multiinfarktne demencije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, epilepsije, uključujući *petit mal absence* epilepsiju, senilne demencije Alzheimerovog tipa, Parkinsonove bolesti, deficita pažnje/hiperaktivnog poremećaja i Touretteovog sindroma kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na sisavcu, kojem je potrebno takvo liječenje, količine spoja prema zahtjevu 1, djelotvorne u liječenju takvog poremećaja ili stanja.
12. Spoj formule



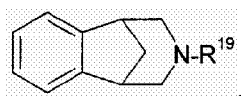
naznačen time što

P je vodik, metil, COOR¹⁶, gdje R¹⁶ je (C₁-C₆)alkil, alil ili 2,2,2-trikloretil; -C(=O)NR⁵R⁶, gdje R⁵ i R⁶ su definirani kao u zahtjevu 1; -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)alkil, gdje alkilni ostatak izborno može biti supstituiran s 1 do 3 atoma halogena, po mogućnosti s 1 do 3 atoma fluora ili klora; benzil ili *t*-butoksikarbonil ili trifluoracetil; i

R¹⁴ i R¹⁵ se neovisno bira između vodika, (C₁-C₆)alkila, izborno supstituiranog s 1 do 7 atoma fluora; -C(=O)(C₁-C₆)alkila, cijano, hidroksi, nitro, amino, -O(C₁-C₆)alkila i halogena;

uz uvjet da R¹⁴ i R¹⁵ ne mogu oba biti vodik kada P je vodik, (C₁-C₆)alkil ili nekonjugirani (C₃-C₆)alkenil.

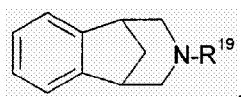
13. Postupak smanjivanja nikotinske ovisnosti ili pomaganja u prestajanju ili smanjivanju upotrebe duhana kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu količine spoja koji sadrži količinu spoja formule



gdje R¹⁹ se bira iz grupe koju čine vodik, (C₁-C₆)alkil ili nekonjugirani (C₃-C₆)alkenil, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u smanjivanju nikotinske ovisnosti ili pomaganju prilikom prestanka ili smanjenja upotrebe duhana.

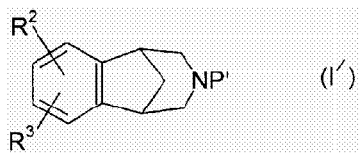
14. Postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između upalne bolesti crijeva, ulcerativnog kolitisa, *pyoderma gangrenosum*, Chronove bolesti, sindroma iritabilnog crijeva, spastične distonije, kronične boli, akutne boli, celijačne sprue, upale ileoanalnog rezervoara, vazokonstrukcije, anksioznosti, paničnog poremećaja, depresije,

bipolarnog poremećaja, autizma, poremećaja spavanja, poremećaja uzrokovanog dugotrajnim letom avionom kroz više vremenskih zona, amiotrofične lateralne skleroze, kognitivne disfunkcije, hipertenzije, bulimije, anoreksije, pretilosti, srčanih aritmija, hipersekrecije želučane kiseline, vrieda, feokromocitoma, progresivne supranuklearne paralize; ovisnosti i navikavanja na kemijska sredstva; ovisnosti o nikotinu, duhanskim produktima, alkoholu, benzodiazepinima, barbituratima, opioidima ili kokainu; glavobolje, migrene, inzulta, traumatske ozljede mozga, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, psihoze, Huntingtonove koreje, tardivne diskinezije, hiperkinezije, disleksije, shizofrenije, multiinfarktne demencije, opadanja kognitivnih funkcija povezanog sa starošću, epilepsije, uključujući *petit mal absence* epilepsiju, senilne demencije Alzheimerovog tipa, Parkinsonove bolesti, deficita pažnje/hiperaktivnog poremećaja i Touretteovog sindroma kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na sisavcu, kojem je potrebno takvo liječenje, količine spoja formule



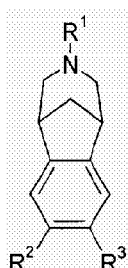
gdje R^{19} se bira iz grupe koju čine vodik, (C_1-C_6) alkil ili nekonjugirani (C_3-C_6) alkenil, ili njegove farmaceutski prihvatljive sol, djelotvorne u liječenju takvog poremećaja ili stanja.

15. Spoj formule



naznačen time što R^2 i R^3 su definirani kao u zahtjevu 1; a P' je $COOR^{16}$, gdje R^{16} je alil, 2,2,2-trikloretil ili (C_1-C_6) alkil; $-C(=O)NR^5R^6$, gdje R^5 i R^6 su definirani kao u zahtjevu 1; $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_6)$ alkil, gdje alkilni ostatak izborno može biti supstituiran s 1 do 3 atoma halogena, po mogućnosti s 1 do 3 atoma fluora ili klora; benzil ili *t*-butoksikarbonil.

16. Spoj prema zahtjevu 1 formule



naznačen time što R^1 je definiran kao u zahtjevu 1;

R^2 i R^3 oba su vodik, (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s 1 do 7 atoma fluora; $-C(=O)(C_1-C_6)$ alkil, cijano, hidroksi, nitro, amino, $-(C_1-C_6)$ alkil ili halogen;

uz uvjet da R^2 i R^3 ne mogu oba biti vodik kada P je vodik, (C_1-C_6) alkil ili nekonjugirani (C_3-C_6) alkenil.

17. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine

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

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

2-fluor-*N*-(4-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-5-il)-benzamid;

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

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

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

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

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

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

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

7-dimetilamino-5-tia-5-diokso-6,13-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen;

6,7-diokso-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,9-trien;

5,8-dimetil-6,7-diokso-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,9-trien;

5-oksa-7-metil-6-okso-7,13-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;

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

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

18. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

14-metil-5,8,14-triazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

19. Spoj prema zahtjevu 3, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

- 4-nitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4-amino-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5 *N*¹-[10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il]acetamid;
- 4,5-dinitro-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4,5-difluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 10 4-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 3-(10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il)-5-metil-1,2,4-oksadiazol;
- 15 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 4,5-diklor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 20 *N*⁴,*N*⁴-dimetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid;
- 4-(1-pirolidinilsulfonyl)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 25 4-etinil-5-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5-etinil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 30 4-etinil-5-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4-fluor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 35 4-klor-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-karbonitril;
- 4-etinil-5-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 40 4,5-bis(trifluormetil)-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- i njihove farmaceutske prihvatljive soli.
20. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:
- 45 3-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 4-trifluormetil-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 3-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 50 10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-il-cijanid;
- 4-fluor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;
- 55 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.
21. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:
- 5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 6-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;
- 60 7-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

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

6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

6-klor-3-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

22. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što je racemska smjesa.

23. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

24. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

25. Spoj prema zahtjevu 3, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

26. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

27. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

5 (+)-7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

(+)-8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

10 (+)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on;

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

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

15 (+)-6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

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

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

20 28. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

25 (-)-2-fluor-*N*-(4-hidroksi-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-5-il)-benzamid;

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

30 (-)-5-okso-6,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;

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

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

35 (-)-5-oksa-7-metil-6-okso-7,13-diazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien;

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

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

40 29. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

45 (-)-7-metil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

50 (-)-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

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

55 (-)-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

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

60 (-)-6-metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen;

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

30. Spoj prema zahtjevu 3, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

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

(-)-4-klor-10-azatriciklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

31. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

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

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

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

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

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

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

32. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

(-)-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

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

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

(-)-7-etil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

10 (-)-8-metil-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

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

(-)-6-klor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

15 (-)-6-metoksi-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

(-)-6-klor-10-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

20 (-)-6-klor-3-fluor-5,14-diazatetraciklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heksadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen;

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

SAŽETAK

25

Ovaj izum odnosi se na spojeve formule (I) i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje R¹, R² i R³ su definirani kao u specifikaciji; međuprodukte u sintezi takvih spojeva, farmaceutske pripravke koji sadrže takve spojeve; kao i na postupke upotrebe takvih spojeva u liječenju neuroloških i psiholoških poremećaja.

30

