



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110122** (13) **C2**
(51) МПК
C07C 217/54 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2013 08974**
(22) Дата подання заявки: **13.01.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/CN2011/070706**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **27.01.2011**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **CN**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.10.2013, Бюл.№ 19**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2012/021181, 13.01.2012**

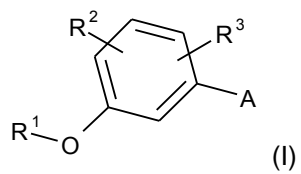
(72) Винахідник(и):
**Дефо Жан Марі (US),
Холмстром Скот Дейл (US),
Чень Шухой (US),
Чжан Ян (CN),
У Веньтао (CN),
Пен Сянь (CN),
Ма Юйцзюань (CN),
Лу Лунь (CN)**
(73) Власник(и):
**ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana
46285, United States of America (US)**
(74) Представник:
**Шляховецький Ілля Олександрович,
реєстр. №190**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 0226694 A1, 04.04.2002
EP 1127871 A1, 29.08.2001
WO 03048113 A1, 12.06.2003
EP 2022778 A1, 11.02.2009
GB 997399 A, 07.07.1965
US 3564100 A, 16.02.1971
US 3652589 A, 28.03.1972
FLICK K. ET AL.: "UNTERSUCHUNGEN ZUR
CHEMISCHEN STRUKTUR UND
ANALGETISCHEN WIRKUNG VON
PHENYLSUBSTITUIERTEN
AMINOMETHYLCYCLOHEXANOLEN.
OSTUDIES ON CHEMICAL STRUCTURE
AND ANALGETIC ACTIVITY OF PHENYL
SUBSTITUTED
AMINOMETHYLCYCLOHEXANOLEN",
ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG
RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR
VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 28, no. 1A, 1
January 1978 (1978-01-01), pages 107-113
ALVARADO CUAUHTEMOC ET AL.:
"Synthesis of tramadol and analogs",
JOURNAL OF THE MEXICAN CHEMICAL
SOCIETY, vol. 49, no. 4, 1 January 2005
(2005-01-01), pages 324-327**

(54) БІЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ЯК АНАЛЬГЕТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ УСУНЕННЯ БОЛЮ

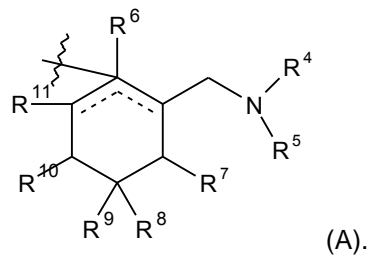
(57) Реферат:

Запропоновані анальгетичні сполуки формули (I)

UA 110122 C2



та їх солі,
де $A \in (A)$



Крім того, запропоновані фармацевтичні композиції та застосування згаданих сполук.

Опіати, клас сполук, що впливають на кору головного мозку, є найчастіше застосовуваними агентами для усунення болю і полегшення болю, які чинять дію на один або декілька опіатних рецепторів людини або ссавця. Формально, опіати є природними алкалоїдами, що знаходяться у смолі опійного маку, але теперішнє застосування вказаного терміну охоплює і синтетичні різновиди, які називають опіоїдами. Опіати є наркотичними агоністичними аналгетиками, а також лікарськими засобами, що містять опіум або є похідними опіуму, такими як морфін, кодеїн і багато синтетичних споріднених сполук морфіну, причому препарати на основі морфіну і гідрокодону є найширше застосовуваними препаратами опіатів. Опіати являють собою природні або синтетичні лікарські засоби з морфіноподібною дією і підлягають контролю згідно з Федеральним законом США про наркотики (лікарські засоби, які внесені в список) і нормативними документами більшості інших країн та міжнародних організацій, оскільки вони мають здатність викликати звикання і призводити до руйнівних наслідків, яких зазнають особи, що зловживають наркотиками, і ті особи, що будь-яким чином контактують з ними.

Трамадол являє собою синтетичний аналог фенантренового алкалоїда кодеїна і, як такий, є опіоїдом, а також попередником лікарського засобу (кодеїн метаболізується у морфін, трамадол перетворюється на М-1, який також називають О-дезметилтрамадолом). Трамадол, подібно до опіатів, асоціюється з негативними наслідками, наприклад, фізичною і психологічною залежністю, тяжкими абстинентними симптомами, а також іншими дещо менш небезпечними побічними ефектами, у тому числі нудотою, блюванням, потінням, закрепом і сонливістю.

Незважаючи на те, що опіати і споріднені лікарські засоби вочевидь слугують корисним цілям, унаслідок відомих проблем, пов'язаних з опіатами, бажаними є альтернативні терапевтичні препарати і сполуки для полегшення болю. Зокрема, такими альтернативними терапевтичними препаратами могли б виявитись сполуки, що не належать до числа препаратів, внесених у список, які б забезпечували можливість зниження частоти дозування і/або зовсім не мають побічних ефектів, або їх побічні ефекти не досягають рівня, зв'язаного з опіатами і спорідненими лікарськими препаратами.

WO2002/26694 стосується похідних О-заміщеного-6-метилтрамадолу, способів їх одержання, лікарських засобів, що містять вказані похідні, і застосування вказаних похідних для усунення болю.

EP112787 стосується нових складних ефірів, які одержують з заміщених сполук фенілциклогексилу, одержаних з трамадолу.

WO2003/048113 стосується аналогів трамадолу, придатних для лікування розладів, пов'язаних з центральною нервовою системою, у тому числі болю, тривоги, депресії та дефіциту уваги.

EP2022778 стосується солі (R, R)-трамадол-(S)-напроксену, кристалічної форми солі (R, R)-трамадол-(S)-напроксену, способів їх одержання і застосування їх як лікарського засобу для усунення болю.

GB997399 стосується фенолових простих ефірів, що містять основні групи, і способів їх одержання.

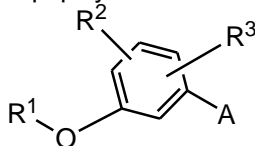
US3564100 стосується циклоалкенових сполук і способів їх виробництва.

US3652589 стосується складних ефірів циклоалканол-заміщеного фенолу, що мають основні групи, фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки, способів виробництва вказаних сполук і способів застосування вказаних сполук.

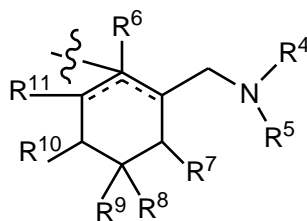
Arzneimittel-Forschung/Drug Research, Vol. 28, No. 1a (1978), стор. 107-113, стосується до сполук феніл-заміщеного амінометилциклоалканолу, випробуваних на аналгетичні властивості.

Journal of the Mexican Chemical Society, Vol. 49, No.4 (2005), стор. 324-327, стосується до трамадола і похідних трамадола, а також способів їх одержання.

Запропоновані аналгетичні сполуки формули I:



та їх солі,
де А є



R¹ – водень, C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкоксигрупа, C₁-C₅-галогеналкіл, C₁-C₅-алканол, -(C₁-C₅-алкіл)феніл, або феніл, або група формули -C(O)-R¹², де R¹² може являти собою C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкоксигрупу, C₁-C₅-галогеналкіл, C₁-C₅-алканол, -(C₁-C₅-алкіл)феніл або феніл;

R² – водень, C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкоксигрупа, галоген, C₁-C₅-галогеналкіл або C₁-C₅-галогеналкоксигрупа;

R³ – водень, C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкоксигрупа, галоген, C₁-C₅-галогеналкіл або C₁-C₅-галогеналкоксигрупа;

R⁴ – водень, C₁-C₅-алкіл або -(C₁-C₅-алкіл)феніл;

R⁵ – водень, C₁-C₅-алкіл або -(C₁-C₅-алкіл)феніл;

R⁶ – водень, гідроксигрупа або відсутній;

R⁷ – водень;

R⁸ – водень або метил;

R⁹ – водень або метил;

R¹⁰ – водень;

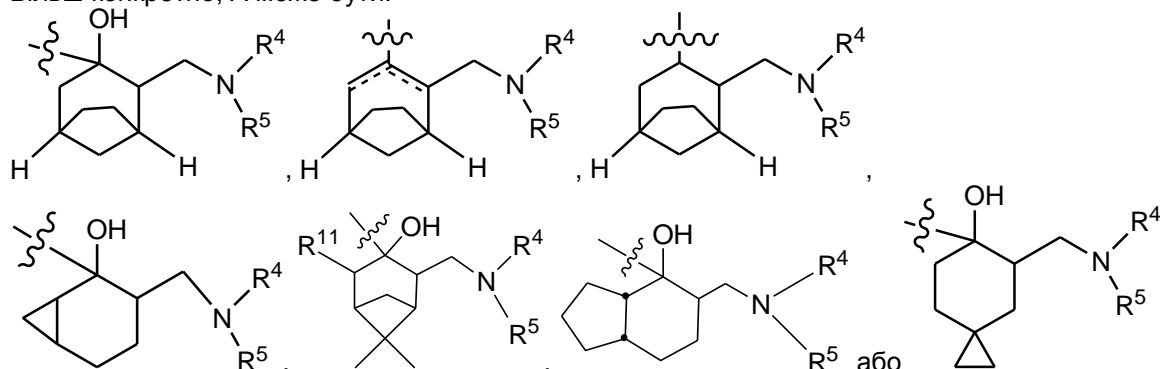
R¹¹ – водень або C₁-C₅-алкіл;

або R⁷ та R¹⁰ об'єднані з утворенням -CH₂- або -(CH₂)₂-;

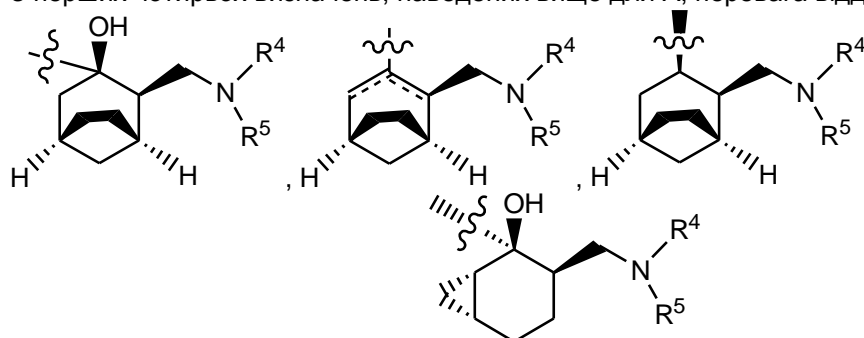
або R⁸ та R⁹ об'єднані з утворенням циклопропільної групи з атомом вуглецю, до якого вони приєднані;

або R¹⁰ та R¹¹ об'єднані з утворенням -CH₂- або -(CH₂)₃-.

Більш конкретно, А може бути:



З перших чотирьох визначень, наведених вище для А, перевага віддається таким:



Термін "C₁-C₅ алкіл" означає алкільні групи з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом, що мають від одного атому до п'яти атомів вуглецю, і охоплює метил, етил, пропіл, н-бутил, ізобутил, пентил, ізопентил і неопентил.

Термін "C₁-C₅ алкокси" означає алкоксильні групи з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом, що мають від одного атому до п'яти атомів вуглецю, і охоплює метокси, етокси, пропокси, н-бутокси, ізобутокси, пентокси, ізопентокси і неопентокси.

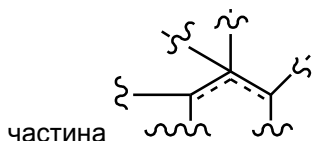
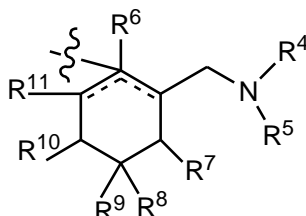
Термін "галоген" означає фтор, бром, хлор і йод.

Термін "галогеналкіл" у значенні, вживаному у цьому описі, означає алкіл (як зазначено вище), заміщений одним або декількома атомами галогену. Такі групи включають трифторметил, метилхлорид, дихлорметил, пентилхлорид, бутилхлорид та ізопропілхлорид.

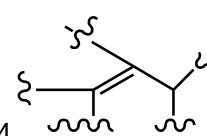
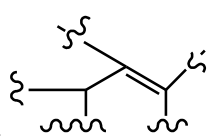
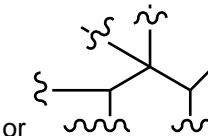
Термін "галогеналкокси" означає алкоксильну групу, як описано у цьому документі, заміщену однією-шістьма галогеновими групами. Приклади фторалкоксильних груп включають фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, пентафторетокси і трифторетокси.

Термін "C₁-C₅ алканолі" означає метанол, етанол, пропанол або метоксиетанол.

У визначенні A:



частина

може бути , , or , відповідно.

PivCl означає півалоїлхлорид.

Усунення болю означає ослаблення, пригнічення, зменшення інтенсивності симптомів, зменшення або усунення болю, його тяжкості та/або тривалості. Як такий, цей винахід стосується полегшення існуючого болю, а також стримування або тамування болю, який, за інших обставин, виникав би як наслідок неunikного явища, що спричинює біль. Полегшуваний біль може бути хронічним або гострим.

Ссавець означає людину або тварину-ссавця. Тварини-ссавці охоплюють домашніх тварин, наприклад, сільськогосподарських тварин і кімнатних тварин. Сільськогосподарські тварини охоплюють велику рогату худобу, тварин родини верблюдових, свиней, овець, кіз і коней. Кімнатні тварини охоплюють собак, кроликів, кішок та інших хатніх тварин, які знаходяться у власності і утримуються у тісному контакті з людьми як елемент взаємодії людина-тварина.

Ефективна кількість означає кількість сполуки формули I або її солі, достатню для усунення або ослаблення болю у ссавця, який потребує цього, і, як така, буде залежати від декількох факторів. Діапазони для сполуки формули I або її солі, у способах за цим винаходом, охоплюють від 0,01 мг/кг до 1000 мг/кг, за варіантом, якому віддають більшу перевагу, від 0,1 мг/кг до 100 мг/кг маси тіла тварини. Частота введення також буде залежати від декількох факторів, і це може бути разова доза для введення один раз на добу або один раз на тиждень протягом періоду часу, що визначається лікарем або ветеринаром. Вказана доза може також поділятися на дві або більше менших доз, що вводяться у межах періоду часу із забезпеченням усунення або ослаблення болю.

Термін "фармацевтично прийнятні" у значенні, вживаному у цьому описі, наприклад, стосовно солей і складових композицій, таких як носії, охоплює і "ветеринарно прийнятні" і, таким чином, незалежно охоплює застосування як щодо людини, так і тварини.

Фармацевтично прийнятні солі і традиційні методики їх одержання є відомими у цій галузі. Дивись, наприклад, P. Stahl et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977. Сіллю, якій віддають перевагу, є гідрохлоридна сіль.

Сполукам формули I та їх солям для системного введення може надаватися форма фармацевтичних композицій. Як для людей, так і для тварин-ссавців, такі фармацевтичні композиції і способи їх виготовлення є відомими у цій галузі. Дивись, наприклад, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, (A. Gennaro et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). До складу композиції, що містить сполуку формули I або її сіль, можуть бути введені додаткові активні інгредієнти.

Термін "носій" у значенні, вживаному у цьому описі, охоплює будь-який інгредієнт, окрім активного(-их) компоненту(-ів), у композиції. Вибір носія буде значною мірою залежати від таких

факторів, , як конкретний спосіб введення, вплив носія на розчинність і стабільність, і природа згаданої лікарської форми.

Вказані сполуки за цим винаходом можуть бути одержані за наведеними нижче методиками, а також методиками, опис яких наведено у Selnick, H.C.; Bourgeois, M.L.; Butcher, J.W.; Radzilowski, E.M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2043; Alvarado, C.; Guzman, A.; Diaz, E.; Patino, R.J. *Mex. Chem. Soc.* 2005, 49, 324; Evans, G.R.; Pfloma, Fernandez, D.; Henshilwood, J.A., Lloyd, S.; Nicklin, C. *Org. Process Res. Dev.* 2002, 6, 729; та Mohacsi, E.; O'Brien, J.P.; Bloung, J.F. *J. Heterocycl. Chem.* 1990, 27, 1623.

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, та один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв. Фармацевтична композиція може також містити щонайменше один додатковий активний інгредієнт. Фармацевтична композиція може бути медичною фармацевтичною композицією або ветеринарною фармацевтичною композицією.

Цей винахід пропонує спосіб усунення болю у ссавця, що потребує цього, який включає введення ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в організм згаданого ссавця. Спосіб може також включати введення щонайменше одного іншого активного інгредієнта в організм згаданого ссавця. Цей ссавець може бути людиною або твариною-ссавцем, а також може бути кімнатною твариною, такою як собака або кішка.

Для сполук формули Ia, наведеної нижче, Схеми A-C та Підготовчі синтези та/або Приклади 1-76 ілюструють способи їх приготування.

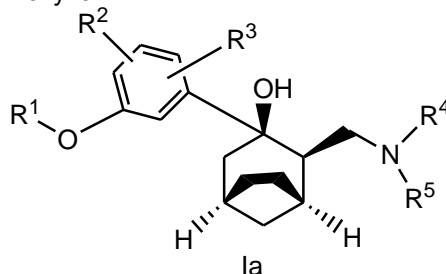
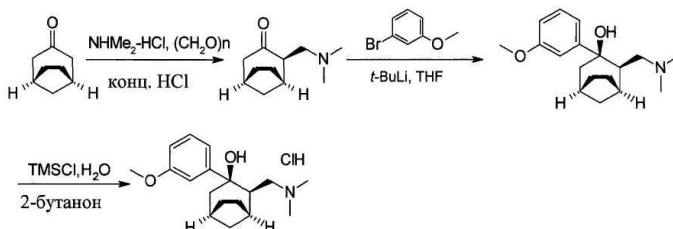


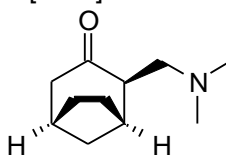
Схема A



25

Підготовчий синтез 1

Синтез 2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ону

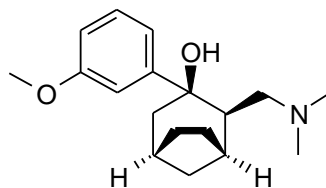


Перемішують суміш біцикло[3.2.1]октан-3-ону (5,2 г, 41,9 ммоль), (HCHO)_n (1,51 г, 50,3 ммоль), гідрохлориду диметиламіну (3,42 г, 41,9 ммоль) та 0,5 мл концентрованого розчину HCl в MeCN (50 мл) при 80°C протягом 2 год. Після видалення розчинника під вакуумом розчиняють залишок в H₂O (20 мл), та промивають EtOAc (тричі по 20 мл). Підлогувають одержаний водний розчин із застосуванням NaOH до pH=10. Екстрагують одержану водну суміш EtOAc (тричі по 60 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (10 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержуючи неочищений 2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-он у вигляді коричневого масла (5,9 г, вихід: 78,7 %). MS (m/z): 182 (M+1).

35

Приклад 2

Синтез 2-диметиламінометил-3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу



У розчин 1-бромо-3-метоксибензолу (3,74 г, 20,0 ммоль) у THF (60 мл) при -78°C у атмосфері N₂ шприцем додають краплями розчин t-BuLi (19,2 мл, 25,0 ммоль) у гексані. Після перемішування у реакційну суміш при -78°C протягом 1 год. додають краплями розчин 2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ону (1,81 г, 10,0 ммоль) у THF (10 мл), та перемішують одержану суміш при -78°C протягом ще 1 год. Гасять реакцію насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл). Екстрагують цю водну суміш EtOAc (тричі по 50 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон (15 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищують залишок хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂:MeOH=30:1), одержуючи 2-диметиламінометил-3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол у вигляді білої твердої речовини (1,49 г, вихід: 51 %). MS (m/z): 290 (M+1).

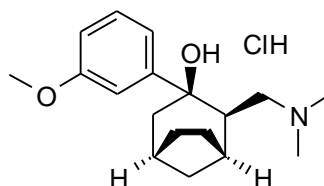
Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 2.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
3	2-диметиламінометил-3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 308 (M+1)
4	2-диметиламінометил-3-(5-метокси-2-трифторометоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 374 (M+1)
5	2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 308 (M+1)
6	2-диметиламінометил-3-(4-фторо-3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 308 (M+1)
7	2-диметиламінометил-3-(2-фторо-3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 308 (M+1)
8	2-диметиламінометил-3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 304 (M+1)
9	3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 324 (M+1)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
10	3-(3-хлоро-5-метоксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 324 (M+1)
11	2-диметиламінометил-3-(5-метокси-2-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 304 (M+1)
12	2-диметиламінометил-3-(3-метокси-4-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 304 (M+1)
13	2-диметиламінометил-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 276 (M+1)

Приклад 14

Синтез гідрохлориду 2-диметиламінометил-3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу



5

У розчин 2-диметиламінометил-3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу (877 мг, 3,03 ммоль) у 2-бутаноні (60 мл) додають H₂O (100 мг, 5,56 ммоль) та TMSCl (361 мг, 3,34 ммоль). Перемішують одержану суміш при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Концентрують одержану суміш під вакуумом, і одержують гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу у вигляді білої твердої речовини (986 мг, вихід: 100 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,23-7,27 (t, J=16,4 Гц, 1H), 7,00-7,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,95-6,96 (t, J=4,0 Гц, 1H), 6,78-6,80 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,19 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 4H), 2,09-2,14 (m, 2H), 2,05-2,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,78-1,80 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 1H).

15

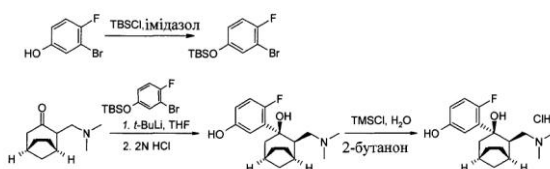
Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 14.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
15	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 6,92 (s, 1H), 6,88-6,85 (d, J=12,0 Гц, 1H), 6,62-6,59 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,70 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,51-2,48 (m, 4H), 2,40 (s, 1H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,27-2,24 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 4H)

16	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(5-метокси-2-трифторометоксибеніл)-біцикло[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,24-7,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,86-6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,11-3,17 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,18-2,39 (m, 6H), 1,92-1,94 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 5H), 1,48-1,56 (m, 1H)
17	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-метоксибеніл)-біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 6,98-6,70 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,08-3,11 (t, J=12,8 Гц, 1H), 2,55-2,62 (m, 4H), 2,25-2,48 (m, 6H), 2,17 (s, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 6H)
18	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(4-фторо-3-метоксибеніл)-біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,12-7,06 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 3H)
19	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-3-метоксибеніл)-біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,11-7,01 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,45-2,26 (m, 5H), 2,18 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 1H)
20	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-метокси-5-метилбеніл)-біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 6,86 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,52-2,55 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 6H), 2,04-2,08 (d, J=14,4 Гц, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,45-1,49 (m, 1H)
21	гідрохлорид 3-(2-хлоро-5-метоксибеніл)-2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,44-7,45 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,32-7,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27-3,30 (t, J=13,6 Гц, 1H), 3,05-3,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,71-2,75 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,47 (m, 5H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,59-1,79 (m, 4H)
22	гідрохлорид 3-(3-хлоро-5-метоксибеніл)-2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,12 (s, 1H), 7,02 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,85-6,86 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,68-2,71 (m, 7H), 2,36-2,37 (m, 2H), 2,25-2,28 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,03-2,09 (t, J=23,6 Гц, 1H), 1,70-1,86 (m, 4H), 1,59-1,67 (m, 1H)
23	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(5-метокси-2-метилбеніл)-біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,26 (s, 1H), 7,21-7,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88-6,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 6H), 2,41 (s, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H)

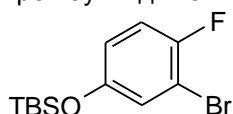
24	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-метокси-4-метилфеніл)біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,23-7,21 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 3H), 2,20-2,16 (m, 4H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 1H)
25	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,14-7,18 (t, J=15,6 Гц, 1H), 6,91-6,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,64-6,66 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,00-3,06 (t, J=22,8 Гц, 1H), 2,53-2,57 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,12-2,14 (m, 2H), 2,01-2,05 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60-1,65 (m, 4H), 1,45 (m, 1H)

Схема В



5 Підготовчий синтез 26

Синтез (3-бромо-4-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилану



У розчин 3-бромо-4-фторофенолу (3,56 г, 18,64 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл) додають TBSCl (3,37 г, 22,37 ммоль) та імідазол (1,9 г, 27,96 ммоль). Перемішують цей розчин при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Гасять реакцію водою (30 мл). Екстрагують водний шар CH₂Cl₂ (тричі по 30 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать Na₂SO₄, концентрують під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (петролейний ефір), і одержують (3-бромо-4-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилан у вигляді безбарвного масла (5,81 г, 99 %), MS (m/z): 303 (M-1).

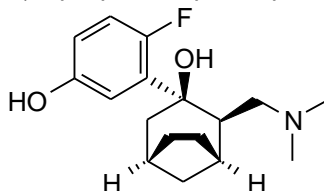
15 Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Підготовчого синтезу 26.

Підготовчий синтез №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
27	(3-бромо-5-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 303 (M-1)
28	(3-бромо-5-трифторометилфенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 353 (M-1)
29	(3-бромо-4-трифторометокси-фенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 369 (M-1)

Підготовчий синтез №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
30	(5-бромо-2-трифторометилфенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 353 (M-1)
31	(5-бромо-2-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 303 (M-1)
32	(3-бромо-2-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 303 (M-1)
33	(3-бромо-5-метилфенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 299 (M-1)
34	(3-бромо-4-хлорофенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 319 (M-1)
35	(3-бромо-5-хлорофенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 319 (M-1)
36	(3-бромо-4-метилфенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 299 (M-1)
37	(5-бромо-2-метилфенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 299 (M-1)
38	(5-бромо-2,3-дифторофенокси)-трет-бутилдиметилсилан		MS (m/z): 321 (M-1)

Приклад 39

Синтез 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу



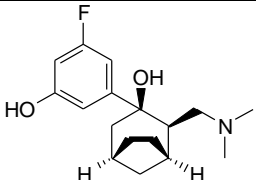
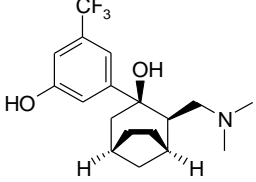
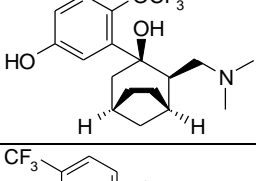
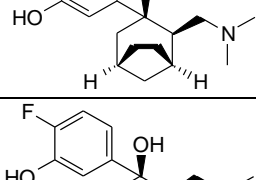
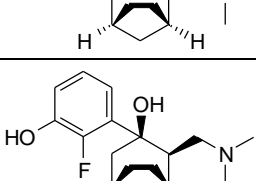
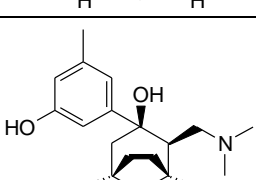
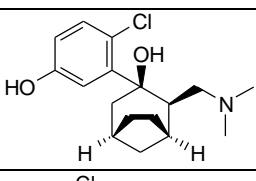
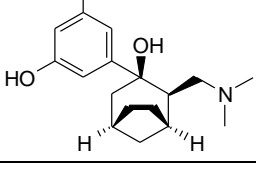

5

10

Розчин (3-бромо-4-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилану (5,81 г, 19,03 ммоль) у THF (100 мл) охолоджують до -78°C у атмосфері N_2 . Потім шприцем до цього реакційного розчину додають краплями розчин $t\text{-BuLi}$ (14,6 мл, 19,03 ммоль) у гексані. Після перемішування при -78°C протягом 1 год. додають краплями розчин 2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ону (2,87 г, 15,86 ммоль) у THF (1,5 мл) у реакційну суміш, та перемішують одержану суміш при -78°C протягом ще 1 год. Гасять реакцію додаванням 60 мл розведеної HCl (2н), та перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Підлюговують одержану суміш додаванням K_2CO_3 до $\text{pH}=9$, та екстрагують EtOAc (тричі по 100 мл). Об'єднані органічні шари

промивають розсоллом, сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищають залишок хроматографією на силікагелі (від CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$), і одержують 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол у вигляді білої твердої речовини (2,38 г, вихід: 51,2 %). MS (m/z): 294 (M+1).

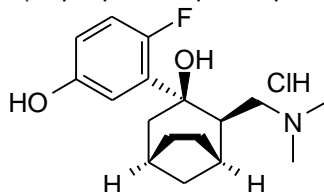
5 Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 39.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
40	2-диметиламінометил-3-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 294 (M+1)
41	2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-5-трифторометилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 344 (M+1)
42	2-диметиламінометил-3-(5-гідрокси-2-трифторометоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 360 (M+1)
43	2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-4-трифторометилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 344 (M+1)
44	2-диметиламінометил-3-(4-фторо-3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 294 (M+1)
45	2-диметиламінометил-3-(2-фторо-3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 294 (M+1)
46	2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 290 (M+1)
47	3-(2-хлоро-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 310 (M+1)
48	3-(3-хлоро-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 310 (M+1)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
49	2-диметиламінометил-3-(5-гідрокси-2-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 290 (M+1)
50	2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 290 (M+1)
51	3-(3,4-дифторо-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол		MS (m/z): 312 (M+1)

Приклад 52

Синтез 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу

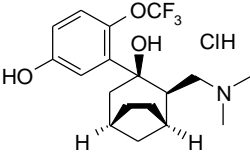
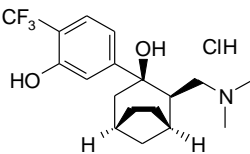
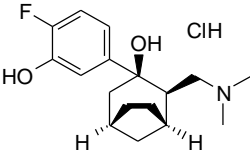
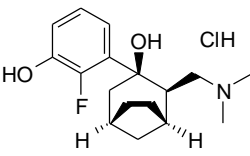
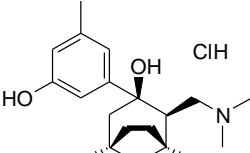
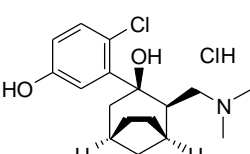


- 5 У розчин 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу (2,38 г, 8,11 ммоль) у 2-бутаноні (60 мл) додають H₂O (175,1 мг, 9,73 ммоль) та TMSCl (1,057 г, 9,73 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Після видалення розчинника випарюванням, залишок промивають EtOAc, одержуючи гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу у вигляді білої твердої речовини (2,23 г, вихід: 83,5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 6,89-6,93 (m, 2H), 6,66-6,70 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 4H), 2,42-2,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,36-2,41 (d, J=20,0 Гц, 3H), 2,30-2,33 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,51-1,67 (m, 4H), 1,47-1,50 (m, 1H).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 52.

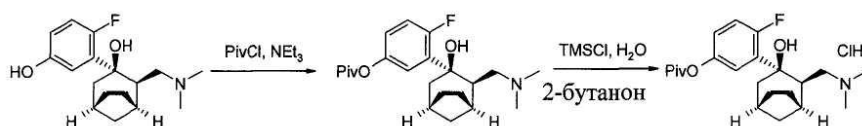
15

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
53	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 6,74-6,79 (m, 2H), 6,39-6,43 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,26-3,23 (t, J=14,0 Гц, 1H), 2,74-2,79 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,29-2,31 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 4H), 1,60-1,67 (m, 1H)
54	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-5-трифторометилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,40-7,42 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,08-7,10 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,41-2,53 (m, 6H), 2,24 (s, 4H), 2,18 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 4H)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
55	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(5-гідрокси-2-трифторометоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,08-7,11 (d, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 6,96-6,97 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,65-6,68 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,02-3,08 (t, $J=23,2$ Гц, 1H), 2,46-2,57 (m, 4H), 2,20-2,41 (m, 6H), 2,10 (s, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,48-1,67 (m, 5H), 1,38-1,41 (m, 1H)
56	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-4-трифторометилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,45-7,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 3,03-3,09 (t, $J=23,6$ Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,48-2,51 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,12-2,15 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 4H), 1,44-1,47 (m, 1H)
57	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(4-фторо-3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,01-7,06 (m, 2H), 6,90-6,91 (m, 1H), 3,03-3,07 (t, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,57-2,62 (m, 4H), 2,05-2,32 (m, 7H), 1,88-1,92 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 4H), 1,43-1,51 (m, 1H)
58	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,00-7,96 (m, 2H), 6,88(s, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,78-2,79 (d, $J=4,0$ Гц, 4H), 2,27-2,47 (m, 6H), 2,18 (s, 1H), 1,80-1,99 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,66-1,68 (d, $J=8,0$ Гц, 4H), 1,49 (s, 1H)
59	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,80 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,03-3,06 (t, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,55-2,61 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,04-2,18 (m, 6H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,24-1,33 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 4H), 1,41-1,52 (m, 1H)
60	гідрохлорид 3-(2-хлоро-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]октан-3-олу		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,34-7,35 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,20-7,21 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,02-3,05 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 4H), 2,41 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 4H)

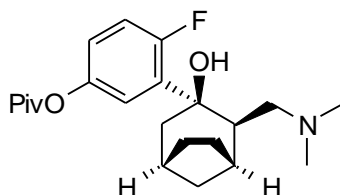
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
61	гідрохлорид 3-(3-хлоро-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,01 (t, J=3,6 Гц, 1H), 6,88-6,89 (t, J=3,6 Гц, 1H), 6,69-6,70 (t, J=3,6 Гц, 1H), 3,28-3,31 (t, J=13,6 Гц, 1H), 2,72-2,81 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,14-2,40 (m, 5H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 1H)
62	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(5-гідрокси-2-метилфеніл)біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,06 (s, 1H), 7,00-7,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,62-6,64 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,60 (s, 4H), 2,37-2,48 (m, 5H), 2,29 (s, 4H), 2,09 (s, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,59-1,63 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H)
63	гідрохлорид 2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)біцикло[3.2.1]-октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,06-7,08 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,03-3,07 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 4H), 2,22-2,29 (m, 4H), 2,12-2,14 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 4H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,55-1,66 (m, 4H), 1,43-1,49 (m, 1H)
64	гідрохлорид 3-(3,4-дифторо-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]октан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 6,75-6,80 (m, 2H), 3,20-3,21 (m, 1H), 2,36-2,72 (m, 7H), 2,26-2,27 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,52-1,69 (m, 4H), 1,50-1,51 (m, 1H)

Схема С



5 Приклад 65

Синтез 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти

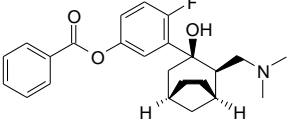
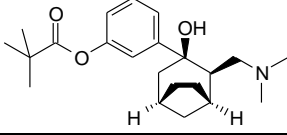
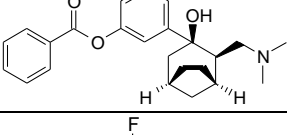
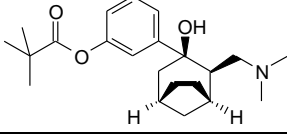
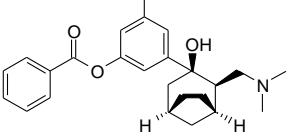


10 Суміш 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу (587 мг, 2,0 ммоль), 2,2-диметилпропіонілхлориду (361,5 мг, 3,0 ммоль) та триетиламіну (606 мг, 6,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Концентрують одержану суміш під вакуумом, та очищають залишок препаративною хроматографією у тонкому шарі (TLC), одержуючи 3-(2-диметиламінометил-3-

гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти (368 мг, вихід: 48,8 %). MS (m/z): 378 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,29-7,32 (d, J₁=6,8 Гц, J₂=2,8 Гц, 1H), 7,14-7,19 (d, J₁=11,6 Гц, J₂=8,8 Гц, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 2,64-2,67 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,46-2,48 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 4H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

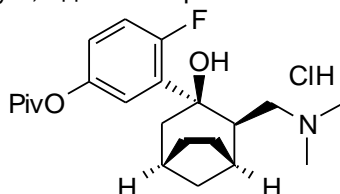
5

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 65.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
66	3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір бензойної кислоти		MS (m/z): 398(M+1), ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,19-8,21 (m, 2H), 7,72-7,76 (t, J=14,8 Гц, 1H), 7,58-7,62 (t, J=15,6 Гц, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 1H), 2,62-2,66 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,40-2,55 (m, 10H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 4H), 1,41-1,50 (m, 1H)
67	3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)феніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти		MS (m/z): 360 (M+1)
68	3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)феніловий складний ефір бензойної кислоти		MS (m/z): 380 (M+1)
69	3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти		MS (m/z): 378 (M+1)
70	3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір бензойної кислоти		MS (m/z): 398 (M+1), ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07-8,09 (m, 2H), 7,59-7,61 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,45-7,49 (t, J=15,6 Гц, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,81-6,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,27-2,28 (m, 2H), 2,07-2,13 (m, 7H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,59-1,74 (m, 4H), 1,45-1,48 (m, 1H)

Приклад 71

10 Синтез гідрохлориду 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти

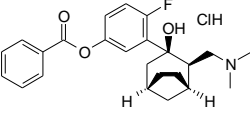
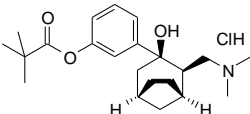
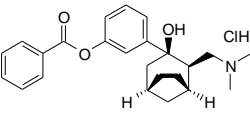
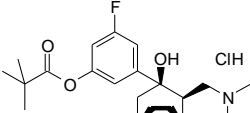
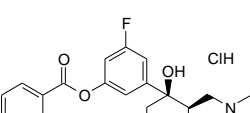


15 Додають H₂O (9 мг, 0,5 ммоль) та TMSCl (43 мг, 0,397 ммоль) у розчин 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (150 мг, 0,397 ммоль) у 2-бутаноні (50 мл). Перемішують одержану реакційну суміш при 0°C протягом 2 год. Випарюють одержану суміш під вакуумом, одержуючи гідрохлорид 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (164 мг,

вихід: 100 %). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,30-7,32 (d, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=2,8$ Гц, 1H), 7,15-7,20 (d, $J_1=11,6$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 4H), 2,37-2,52 (m, 7H), 2,27 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,79-1,86 (m, 4H), 1,63-1,65 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 71.

5

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
72	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенілового складного ефіру бензойної кислоти		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19-8,21 (m, 2H), 7,72-7,76 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,58-7,62 (t, $J=15,6$ Гц, 2H), 7,49-7,51 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 2,42-2,87 (m, 12H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,01-2,03 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 1H)
73	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,43-7,44 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,94-6,95 (m, 1H), 3,21-3,22 (m, 1H), 2,37-2,81 (m, 9H), 2,21-2,30 (m, 3H), 2,09-2,11 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 4H), 1,63-1,65 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
74	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенілового складного ефіру бензойної кислоти		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,20-8,22 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,58-7,62 (t, $J=15,2$ Гц, 2H), 7,50-7,51 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 4H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,24-2,42 (m, 4H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 4H), 1,65-1,66 (m, 1H)
75	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,22-7,25 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 1H), 2,72-2,78 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,39 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 2,17-2,37 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
76	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофенілового складного ефіру бензойної кислоти		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19-8,21 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,72-7,74 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58-7,62 (t, $J=15,6$ Гц, 2H), 7,30-7,33 (d, $J_1=10,4$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,98-7,00 (d, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 2,55-2,81 (m, 8H), 2,41 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 3H), 2,08-2,10 (m, 1H), 1,74-1,91 (m, 4H), 1,63-1,67 (m, 1H)

Для сполук формули Ib, наведеної нижче, Схеми D та E та Приклади 77-113 ілюструють способи їх приготування.

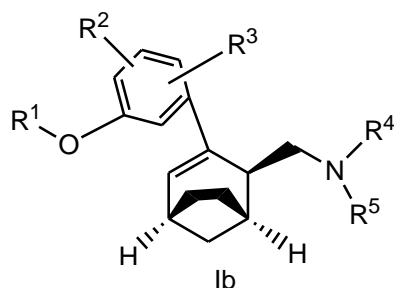
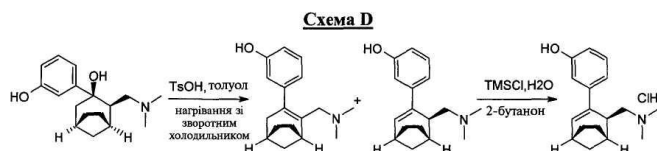


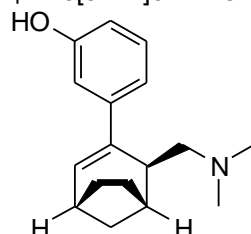
Схема D



5

Приклад 77

10 Синтез 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу

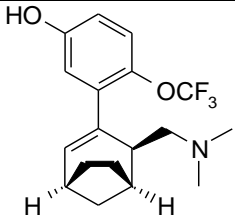
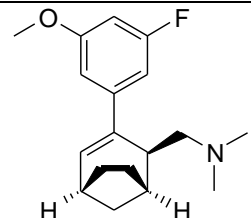
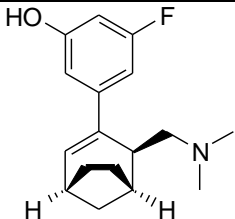
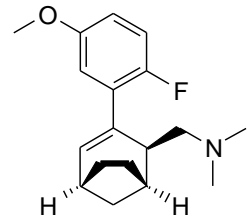
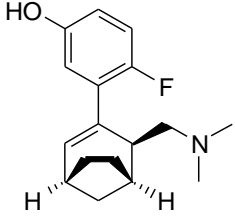
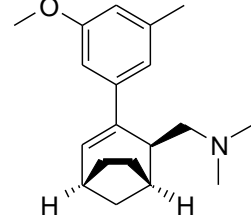
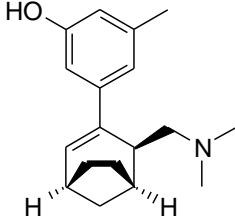


Додають TsOH (5,0 г, 29,1 ммоль) у розчин 2-диметиламінометил-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу (4,8 г, 17,5 ммоль) у толуолі (150 мл). Нагрівають одержану реакційну суміш до кипіння, та продовжують нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 год., після чого гасять реакцію додаванням насиченого водного розчину K_2CO_3 (20 мл). Екстрагують водний шар EtOAc (тричі по 60 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать Na_2SO_4 та випарюють під вакуумом. Очищують залишок препаративною HPLC, одержуючи 3-(4-диметил амінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол у вигляді білої твердої речовини (2,27 г, 50,2 %). MS (m/z): 258 (M+1).

15

20 Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 77.

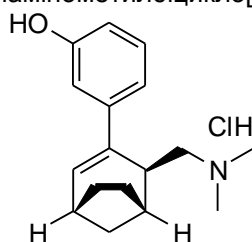
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
78	[3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 272 (M+1)
79	[3-(5-метокси-2-трифторометоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 356 (M+1)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
80	3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-трифторометоксифенол		MS (m/z): 342 (M+1)
81	[3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 290 (M+1)
82	3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофенол		MS (m/z): 276 (M+1)
83	[3-(2-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 290 (M+1)
84	3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-фторофенол		MS (m/z): 276 (M+1)
85	[3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 286 (M+1)
86	3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-метилфенол		MS (m/z): 272 (M+1)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
87	3-хлоро-5-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол		MS (m/z): 292 (M+1)
88	[3-(5-метокси-2-метилфеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 286 (M+1)
89	3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-метилфенол		MS (m/z): 272 (M+1)
90	4-хлоро-3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол		MS (m/z): 292 (M+1)

Приклад 91

Синтез гідрохлориду 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу

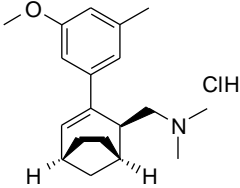
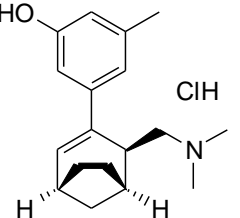
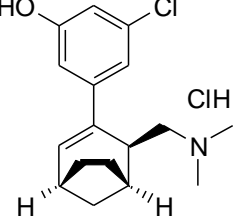
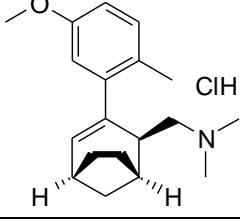
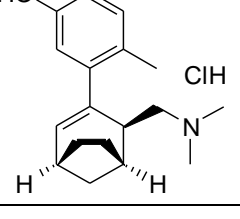
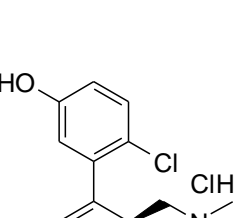


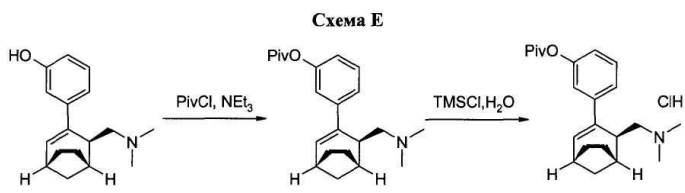
- 5 У розчин 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу (2,8 г, 10,9 ммоль) у 2-бутаноні (200 мл) додають H₂O (392 мг, 21,8 ммоль) та TMSCl (1,4 г, 12,9 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Збирають осад фільтруванням, та промивають EtOAc (двічі по 30 мл), сушать під вакуумом, одержуючи гідрохлорид 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу у вигляді
- 10 білої твердої речовини (2,41 г, вихід: 75,5 %). ¹H ЯМР(400 МГц, D₂O) δ 7,20-7,24 (t, J=15,6 Гц, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,15 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,58-3,61 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,08-3,14 (t, J=26,0 Гц, 1H), 2,89-2,92 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 6H).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 91.

15

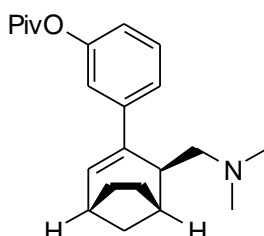
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
92	гідрохлорид [3-(3-метоксифеніл)біцикло- [3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,24-7,28 (t, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,82-6,87 (t, $J=20,4$ Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,12-6,14 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 4H)
93	гідрохлорид [3-(5-метокси-2-трифторометоксифеніл)-біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,15-7,18 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,69-6,70 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,03-6,01 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,46-3,47 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,64-2,70 (d, $J=9,6$ Гц, 6H), 2,32-2,46 (m, 4H), 1,16-1,80 (m, 6H)
94	гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-трифторометоксифенолу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,02-7,04 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,68-6,71 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,92-5,93 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,32-3,37 (d, $J=18,8$ Гц, 1H), 2,58-2,59 (m, 2H), 2,37-2,54 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,71-1,88 (m, 7H)
95	гідрохлорид [3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло- [3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,35-6,38 (m, 3H), 6,01-6,12 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,69-3,70 (d, $J=3,2$ Гц, 3H), 3,48-3,50 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 7H), 2,49 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,63-1,74 (m, 6H)
96	гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофенолу		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,44-6,49 (m, 2H), 6,41-6,42 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,18-6,19 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,60-3,63 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,16-3,22 (t, $J=25,6$ Гц, 1H), 2,99-3,00 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 2,90-2,93 (d, $J=14,8$ Гц, 6H), 2,64 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,92-1,95 (s, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,85 (m, 5H)
97	гідрохлорид [3-(2-фторо-5-метоксифеніл)-біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,07-6,08 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,66-3,67 (d, $J=4,0$ Гц, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,60-2,69 (m, 6H), 2,48 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,62-1,78 (m, 7H)
98	гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-фторофенолу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,83-6,88 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 6,03-6,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,44-3,48 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 7H), 2,48 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,76-1,79 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,70-1,71 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,61-1,65 (m, 4H)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
99	гідрохлорид [3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламініу		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,67-6,69 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,13-6,14 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64-3,67 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,14-3,26 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 7H), 2,57-2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 5H)
100	гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-метилфенолу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,63-6,53 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,11-6,13 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 2,99-3,00 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 6H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,80-1,95 (m, 6H)
101	гідрохлорид 3-хлоро-5-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,71-6,73 (m, 2H), 6,58-6,59 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,16-6,18 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,16-3,23 (t, $J=26,0$ Гц, 1H), 2,90-2,96 (m, 7H), 2,56-2,64 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 6H)
102	гідрохлорид [3-(5-метокси-2-метилфеніл)-біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламініу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,10 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=6,4$ Гц, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,12 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,62 (s, 6H), 2,48 (s, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,65 (m, 4H)
103	гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-метилфенолу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,21-7,23 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,82-6,84 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,96-6,97 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,66-2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,87-2,05 (m, 6H)
104	гідрохлорид 4-хлоро-3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,18-7,20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70-6,73 (d, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=3,2$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,97-5,98 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,32-3,34 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,63-2,66 (s, 3H), 2,03-2,05 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,83-1,94 (m, 5H)



Приклад 105

Синтез 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти



Перемішують суміш 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу (200 мг, 0,778 ммоль), 2,2-диметилпропіонілхлориду (111 мг, 0,927 ммоль) та триетиламіну (234 мг, 2,316 ммоль) у CH_2Cl_2 (40 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Концентрують одержану суміш під вакуумом, та очищають залишок препаративною TLC, одержуючи 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)феніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (232 мг, вихід: 87,5 %). MS (m/z): 342 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,29-7,32 (t, J=15,6 Гц, 1H), 7,06-7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,88-6,90 (d, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 6,84-6,85 (t, J=3,6 Гц, 1H), 6,05-6,07 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,22-3,32 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,62-2,63 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

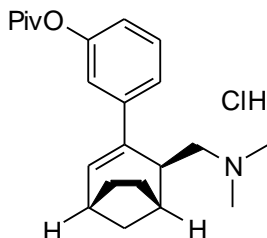
Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 105.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
106	3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)феніловий складний ефір бензойної кислоти		MS (m/z): 362 (M+1), ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19-8,21 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,70-7,73 (t, J=15,2 Гц, 1H), 7,57-7,61 (t, J=19,6 Гц, 2H), 7,36-7,40 (t, J=15,6 Гц, 1H), 7,14-7,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,11-6,13 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,31-3,33 (m, 2H), 2,59-2,64 (d, J=20,4 Гц, 2H), 2,42-2,45 (t, J=13,2 Гц, 1H), 2,18-2,20 (m, 6H), 1,75-1,88 (m, 6H)
107	3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти		MS (m/z): 360 (M+1), ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,94-6,97 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 2H), 6,25-6,28 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,68-3,71 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,18-3,25 (t, J=26,0 Гц, 1H), 2,90-2,93 (m, 7H), 2,62-2,66 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 6H), 1,37 (s, 9H)
108	3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір ізомасляної кислоти		MS (m/z): 346 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,86-6,89 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,14-6,15 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,25-2,29 (m, 1H), 1,74-1,87 (m, 6H), 1,31-1,32 (d, J=6,8 Гц, 6H)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
109	3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти		MS (m/z): 360 (M+1), 1H ЯМР (метанол-d ₄ , 400 МГц) δ 7,10 (t, J=9,6 Гц, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,85 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,33 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83 (m, 5H), 1,38 (s, 9H)
110	3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір ізомасляної кислоти		MS (m/z): 346 (M+1). 1H ЯМР (метанол-d ₄ , 400 МГц) δ 7,10 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,11 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,48 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6H)

Приклад 111

5 Синтез гідрохлориду 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти

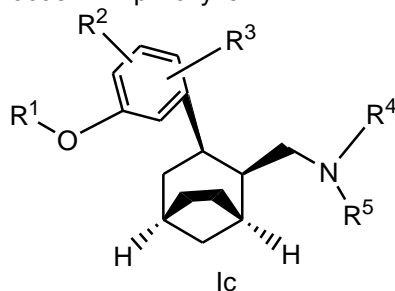


10 У розчин 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (197 мг, 0,58 ммоль) у 2-бутаноні (70 мл) додають Н₂О (18 мг, 1 ммоль) та ТМSCl (75 мг, 0,69 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Випарюють цю суміш під вакуумом, і одержують гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (219 мг, вихід: 100 %). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,38-7,42 (t, J=16,4 Гц, 1H), 7,13-7,15 (d, J₁=7,2 Гц, J₂=0,8 Гц, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 6,21-6,23 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,68-3,71 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,16-3,23 (t, J=25,6 Гц, 1H), 2,99-3,00 (m, 1H), 2,88-2,92 (d, J=14,8 Гц, 6H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,95-1,98 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 5H), 1,37 (s, 9H).

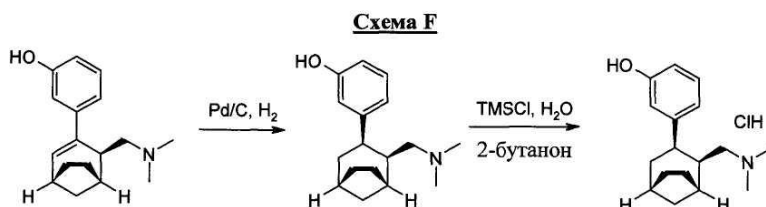
15 Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 111.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
112	гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенілового складного ефіру бензойної кислоти		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19-8,21 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,71-7,74 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (t, $J=15,6$ Гц, 2H), 7,43-7,72 (t, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 6,25-6,27 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,71-3,74 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,19-3,26 (t, $J=25,6$ Гц, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,90-2,94 (d, $J=14,8$ Гц, 6H), 2,65 (s, 2H), 1,95-1,98 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 5H)
113	гідрохлорид 3-(4-диметиламінометил-біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,94-6,96 (d, $J_1=3,6$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,25-6,27 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,65-3,68 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,15-3,21 (t, $J=26,0$ Гц, 1H), 2,88-2,93 (m, 7H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 6H), 1,37 (s, 9H)

Для сполук формули Ic, наведеної нижче, Схеми F та G та Підготовчі синтези та/або Приклади 114-140 ілюструють способи їх приготування.



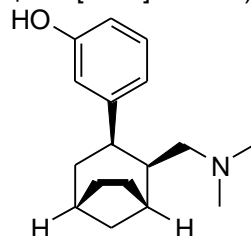
5



10

Приклад 114

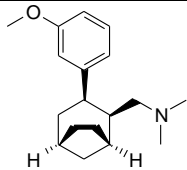
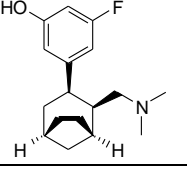
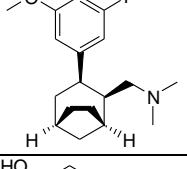
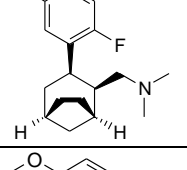
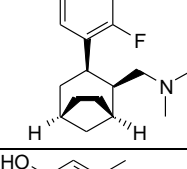
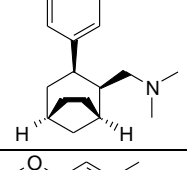
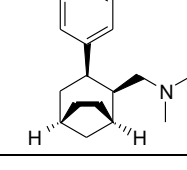
Синтез 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенолу



У розчин 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенолу (250 мг, 0,97 ммоль) у МеОН (40 мл) додають Pd/C (80 мг). Потім перемішують одержану суміш при 25°C протягом 12 год. під тиском 45 фунтів на кв. дюйм (3,1 МПа) у атмосфері H_2 . Фільтрують, після чого концентрують одержаний розчин під вакуумом, одержуючи 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенол у вигляді білої твердої речовини (252 мг, вихід: 100 %). MS (m/z): 260 (M+1).

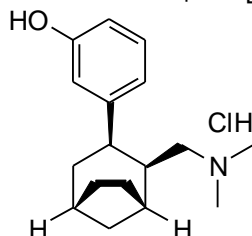
15

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 114.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
115	[3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 274 (M+1)
116	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофенол		MS (m/z): 278 (M+1)
117	[3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 292 (M+1)
118	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенол		MS (m/z): 278 (M+1)
119	[3-(2-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 292 (M+1)
120	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-метилфенол		MS (m/z): 274 (M+1)
121	[3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламін		MS (m/z): 288 (M+1)

Приклад 122

Синтез гідрохлориду 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенолу



5

У розчин 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенолу (252 мг, 0,97 ммоль) у 2-бутаноні (30 мл) додають H₂O (70 мг, 3,89 ммоль) та TMSCl (126 мг, 1,17 ммоль). Потім перемішують одержану реакційну суміш при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Випарюють цю суміш під вакуумом, і одержують гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенолу у вигляді білої твердої речовини (286 мг,

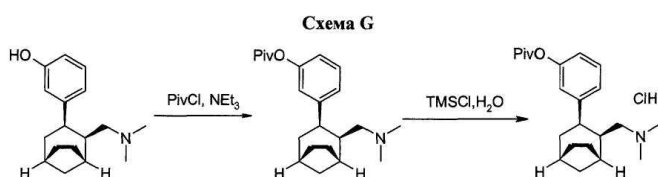
10

вихід: 99,8 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,04-7,07 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,58-6,72 (m, 3H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 3H), 2,44-2,48 (m, 3H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,36-1,47 (m, 8H).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 122.

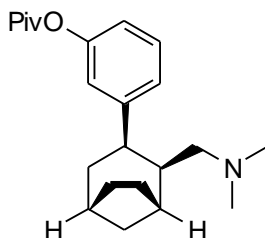
5

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
123	гідрохлорид [3-(3-метоксибеніл)біцикло-[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,23-7,27 (t, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,95-3,01 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 6H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,12-2,14 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 8H)
124	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофенолу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,55-6,49 (m, 2H), 6,41-6,38 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,16 (s, 1H), 2,08-1,99 (m, 3H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 4H), 1,37-1,35 (m, 1H)
125	гідрохлорид [3-(3-фторо-5-метоксибеніл)біцикло-[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,61-6,59 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,52-6,50 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 6H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,61-1,36 (m, 8H)
126	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенолу		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,91-6,83 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,62-6,49 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,49 (s, 4H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 6H), 1,63-1,40 (m, 7H)
127	гідрохлорид [3-(2-фторо-5-метоксибеніл)біцикло-[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,98-6,86 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,64-2,55 (m, 6H), 2,36-2,39 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,69-1,42 (m, 8H)
128	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло-[3.2.1]окт-3-іл)-5-метилфенолу		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,59 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,06-3,12 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 6H), 2,53-2,54 (m, 1H), 2,33-2,38 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17-2,21 (t, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,52-1,87 (m, 8H)
129	гідрохлорид [3-(3-метокси-5-метилбеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-ілметил]диметиламіну		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,71 (s, 1H), 6,64-6,65 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,13-3,34 (m, 1H), 2,82-2,83 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 2,72 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 2,51-2,55 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 6H), 2,23-2,26 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,60-1,85 (m, 8H)



Приклад 130

Синтез 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти



5

Перемішують суміш 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенолу (200 мг, 0,772 ммоль), 2,2-диметилпропіонілхлориду (111,6 мг, 0,927 ммоль) та триетиламіну (234 мг, 2,316 ммоль) у CH_2Cl_2 (40 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Концентрують одержану суміш під зниженим тиском, та очищають залишок препаративною TLC, одержуючи 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)феніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (217 мг, вихід: 81,9 %). MS (m/z): 344 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,36-7,40 (t, J=13,6 Гц, 1H), 7,19-7,21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92-6,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,97-3,03 (t, J=23,6 Гц, 1H), 2,49-2,68 (m, 6H), 2,40-2,44 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,17-2,21 (m, 2H), 1,60-1,84 (m, 8H), 1,37 (s, 9H).

10

15

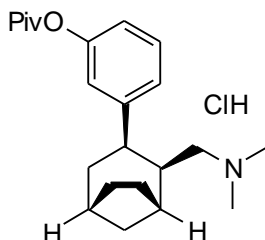
Наведені нижче сполуки одержані по суті за методикою Прикладу 130.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
131	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)феніловий складний ефір бензойної кислоти		MS (m/z): 364 (M+1), ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19-8,22 (m, 2H), 7,63-7,64 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,50-7,52 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,32-7,36 (t, J=16,4 Гц, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,19-2,39 (m, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,80-1,90 (t, J=37,2 Гц, 1H), 1,52-1,71 (m, 9H)
132	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти		MS (m/z): 362 (M+1), ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,96-6,98 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 8H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,56-1,81 (m, 8H), 1,36 (s, 9H)
133	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір ізомасляної кислоти		MS (m/z): 348 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,82-6,85 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,34-2,46 (m, 3H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,44-1,69 (m, 8H), 1,19-1,20 (d, J=7,2 Гц, 6H)
134	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти		MS (m/z): 362 (M+1). ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц) δ 7,10 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6,90 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,90 (s, 1H), 1,50-1,82 (m, 9H), 1,45 (s, 9H)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
135	3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір ізомасляної кислоти		MS (m/z): 348 (M+1). ¹ H ЯМР (метанол-d ₄ , 400 МГц) δ 7,13 (t, J=8,4 Гц, 2H), 6,90 (m, 1H), 2,85(m, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,50-1,88 (m, 10H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 6H)

Приклад 136

Синтез гідрохлориду 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти



5

У розчин 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (102 мг, 0,297 ммоль) у 2-бутаноні (50 мл) додають H₂O (9 мг, 0,5 ммоль) та TMSCl (39 мг, 0,357 ммоль). Потім перемішують одержану реакційну суміш при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Випарюють одержану суміш під вакуумом, і одержують гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)фенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (112 мг, вихід: 100 %). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,38-7,42 (t, J=15,6 Гц, 1H), 7,20-7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,61-1,85 (m, 8H), 1,39 (s, 9H).

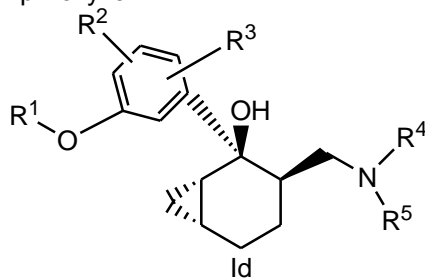
10

15

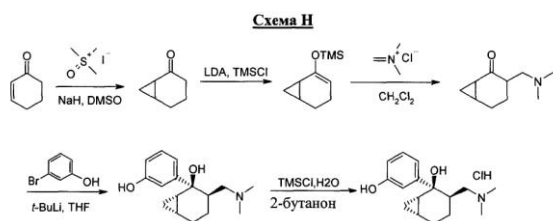
Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 135.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
137	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,04-7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 6H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,58-1,86 (m, 8H), 1,37 (s, 9H)
138	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-фторофенілового складного ефіру ізомасляної кислоти		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,03-7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,37-2,38 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 1H), 1,56-1,85 (m, 8H), 1,31 (s, 6H)
139	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,22 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,12 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,45 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,25(s, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,52-1,81 (m, 7H), 1,47 (s, 9H)
140	гідрохлорид 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-фторофенілового складного ефіру ізомасляної кислоти		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,26 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,16 (t, J=10,8 Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,41(s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,53-1,92 (m, 9H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 6H)

Для сполук формули Id, наведеної нижче, Схеми H-J та Підготовчі синтези та/або Приклади 147-164 ілюструють способи їх приготування.



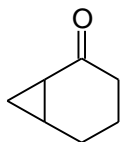
5



10

Підготовчий синтез 141

Синтез біцикло[4.1.0]гептан-2-ону



15

У суспензію гідриду натрію (22,9 г, 60 % в масляній дисперсії, 0,572 моль) у безводному DMSO (550 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 хв додають триметилсульфоксонійодид (126,3 г, 0,572 моль). Перемішують одержану суміш протягом 1 год., після чого додають краплями розчин циклогекс-2-енону (51,2 г, 0,52 моль) у безводному DMSO (100 мл) у реакційну суміш. Перемішують реакційну суміш при 50°C протягом ще 2 год. Виливають реакційну суміш у холодну як лід воду, та екстрагують одержану водну суміш CH_2Cl_2 (тричі по 300 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать MgSO_4 , концентрують у вакуумі. Очищають залишок дистилюванням (55~60°C, 5 мм рт.ст. (666,61 Па)), і одержують біцикло[4.1.0]гептан-2-он у вигляді безбарвного масла (38,45 г, 66,6 %), MS (m/z): 109 (M-1).

20

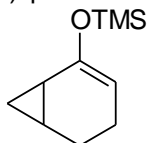
Наведена нижче сполука може бути одержана по суті за методикою Підготовчого синтезу 141.

Підг. синтез №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
142	5,5-диметилбіцикло[4.1.0]гептан-2-он		MS (m/z): 137 (M-1)

25

Підготовчий синтез 143

Синтез (біцикло[4.1.0]гепт-2-ен-2-ілокси)триметилсилану

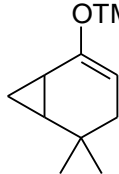


30

Додають краплями біцикло[4.1.0]гептан-2-он (43,3 г, 0,393 моль) у безводному THF (50 мл) у розчин LDA (237 мл, 0,472 моль) у THF (500 мл). Перемішують одержану реакційну суміш протягом 30 хв, після чого у реакційну суміш додають краплями TMSCl (64,2 г, 0,59 моль).

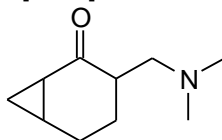
Перемішують одержаний розчин протягом ще 1 год. Виливають цю суміш у холодну як лід воду (92 мл), та екстрагують цю водну суміш EtOAc (тричі по 100 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать $MgSO_4$, фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи неочищений (біцикло[4.1.0]гепт-2-ен-2-ілокси)триметилсилан (68,0 г, 95,0 %) у вигляді жовтуватого масла, MS (m/z): 181 (M-1).

Наведена нижче сполука може бути одержана по суті за методикою Підготовчого синтезу 143.

Підг. синтез №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
144	(5,5-диметилбіцикло[4.1.0]гепт-2-ен-2-ілокси)триметилсилан		MS (m/z): 209 (M-1)

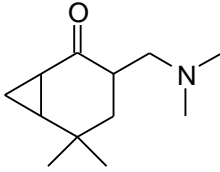
10 Підготовчий синтез 145

Синтез 3-диметиламінометилбіцикло[4.1.0]гептан-2-ону



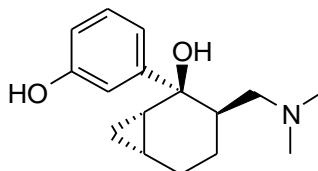
У охолоджену суспензію N, N-диметилметиленімініхлориду (48,6 г, 0,52 моль) у CH_2Cl_2 (400 мл) при 0°C додають (біцикло[4.1.0]гепт-2-ен-2-ілокси)триметилсилан (72,9 г, 0,40 моль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища, розводять одержану реакційну суміш 2н розчином HCl (200 мл). Після видалення органічних шарів, промивають водний шар EtOAc (тричі по 50 мл), після чого підлюговують, додаючи NaOH до pH=10. Екстрагують одержану суміш EtOAc (чотири рази по 100 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують у вакуумі. Очищують залишок дистилюванням (80~85°C, 5 мм рт.ст.(666,61 Па)), одержуючи 3-диметиламінометилбіцикло[4.1.0]гептан-2-он (16,0 г, 24,0 %) у вигляді безбарвного масла, MS (m/z): 168 (M+1).

Наведена нижче сполука може бути одержана по суті за методикою Підготовчого синтезу 145.

Підг. синтез №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
146	3-диметиламінометил-5,5-диметилбіцикло[4.1.0]гептан-2-он		MS (m/z): 196 (M+1)

Приклад 147

Синтез 3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу



У розчин 3-бромофенолу (752 мг, 4,34 ммоль) у THF (60 мл) при -78°C у атмосфері N_2 за допомогою шприца додають розчин t-BuLi (5,8 мл, 8,68 ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 1 год. у реакційну суміш додають розчин 3-диметиламінометилбіцикло[4.1.0]гептан-2-ону (300 мг, 2,17 ммоль) у THF (2 мл), та перемішують одержану реакційну суміш при -78°C протягом ще 2 год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином NH_4Cl (30 мл). Екстрагують

одержану водну суміш EtOAc (тричі по 60 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (30 мл), сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищають залишок препаративною HPLC, і одержують 3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол у вигляді білої твердої речовини (73 мг, вихід: 12,9 %).

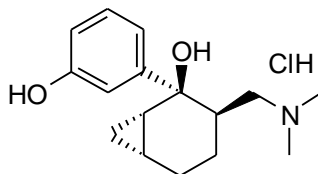
5 MS (m/z): 262 (M+1).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 147.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
148	3-диметиламінометил-2-(3-метоксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол		MS (m/z): 276 (M+1)
149	3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол		MS (m/z): 294 (M+1)
150	3-диметиламінометил-2-(5-метокси-2-метилфеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол		MS (m/z): 290 (M+1)
151	3-диметиламінометил-2-(3-метоксифеніл)-5,5-диметилбіцикло[4.1.0]гептан-2-ол		MS (m/z): 304 (M+1), ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц) δ 7,31 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,82 (d, J ₁ =6,4 Гц, J ₂ =2,4 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,96 (s, 7H), 1,83 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,50 (m, 1H)
152	3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)-5,5-диметилбіцикло[4.1.0]гептан-2-ол		MS (m/z): 290 (M+1), ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц) δ 7,29 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,96 (s, 7H), 1,83 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,50 (m, 1H)

Приклад 153

10 Синтез гідрохлориду 3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу



15 У розчин 3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу (73 мг, 0,280 ммоль) у 2-бутаноні (10 мл) додають H_2O (10 мг, 0,560 ммоль) та TMSCl (33 мг, 0,308 ммоль). Потім перемішують одержану суміш при кімнатній температурі протягом 2 год. Випарюють цю суміш під вакуумом, і одержують гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу у вигляді білої твердої речовини (83 мг, вихід: 100 %). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,21-7,25 (t, J=16,0, 1H), 7,17-7,18 (t, J=4,4 Гц, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 6,76-6,79 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,23-3,25 (m, 1H), 2,68-2,69 (m, 7H), 2,14-2,17 (m, 1H), 2,04-2,09

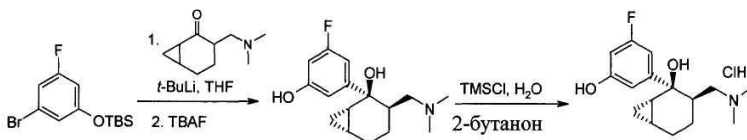
(m, 1H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,62-1,64 (m, 1H), 1,47-1,49 (m, 1H), 1,11-1,16 (m, 1H), 0,93-1,05 (m, 1H), 0,73-0,84 (m, 1H), 0,50-0,53 (m, 1H).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 153.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
154	гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-(3-метоксифеніл)біцикло[4.1.0]-гептан-2-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 7H), 2,16 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,50 (m, 1H)
155	гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[4.1.0]-гептан-2-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,75 (m, 7H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,64 (m, 1H)
156	гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-(5-метокси-2-метилфеніл)біцикло[4.1.0]-гептан-2-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,10-7,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,75-6,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 2,15-2,16 (m, 1H), 1,63-1,80 (m, 3H), 1,41-1,44 (m, 1H), 1,25-1,29 (m, 1H), 0,70-0,71 (m, 1H), 0,25-0,26 (m, 1H)

5

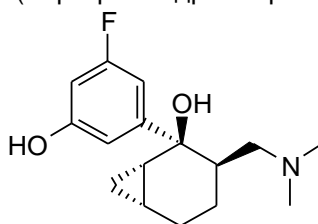
Схема I



10

Приклад 157

Синтез 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу



15

У розчин (3-бромо-5-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилану (6,99 г, 22,9 ммоль) у THF (100 мл) при -78°C у атмосфері N₂ за допомогою шприца додають розчин t-BuLi (19,4 мл, 25,2 ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 1 год. у реакційну суміш додають краплями розчин 3-диметиламінометилбіцикло[4.1.0]гептан-2-ону (2,55 г, 15,3 ммоль), та перемішують цю реакційну суміш при -78°C протягом ще 2 год. Гасять реакцію насиченим розчином NH₄Cl (30 мл). Екстрагують одержану водну суміш EtOAc (тричі по 100 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон (30 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Обробляють залишок with TBAF (6,00 г, 22,9 ммоль) in CH₂Cl₂ (80 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Концентрують одержану суміш, та очищують залишок препаративною HPLC, одержуючи 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол у вигляді білої твердої речовини (592 мг, вихід: 13,9 %). MS (m/z): 280 (M+1).

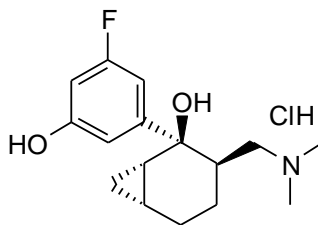
20

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 157.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
158	3-диметиламінометил-2-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]-гептан-2-ол		MS (m/z): 280 (M+1)
159	3-диметиламінометил-2-(3-гідрокси-5-метилфеніл)біцикло[4.1.0]-гептан-2-ол		MS (m/z): 276 (M+1)

5 Приклад 160

Синтез гідрохлориду 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу

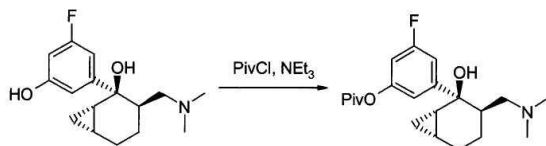


У розчин 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу (218 мг, 0,781 ммоль) у 2-бутаноні (70 мл) додають H₂O (18 мг, 1,0 ммоль) та TMSCl (92 мг, 0,857 ммоль). Потім перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 год. Після видалення розчинника випарюванням промивають залишок EtOAc (двічі по 3 мл), одержуючи гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-олу у вигляді білої твердої речовини (72 мг, вихід: 67,8 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 6,93 (s, 1H), 6,87-6,89 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,42-6,58 (m, 1H), 3,32-3,33 (t, J=3,2 Гц, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 2,77 (m, 6H), 2,22-2,23 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 1H), 1,08-1,10 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 1H), 0,56-0,60 (m, 1H).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 160.

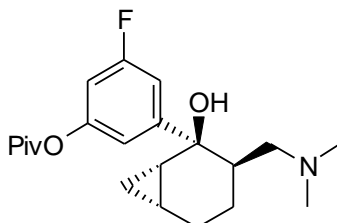
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
161	гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]-гептан-2-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,27-7,30 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,69-6,73 (m, 1H), 3,06-3,11 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 7H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 1H), 1,19-1,21 (m, 1H), 1,02-1,14 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 1H), 0,59-0,63 (m, 1H)
162	гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-(3-гідрокси-5-метилфеніл)біцикло[4.1.0]-гептан-2-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 6,95 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,78-2,82 (d, J ₁ =13,2 Гц, J ₂ =2,0 Гц, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,58 (m, 1H)

Схема J



Приклад 163

Синтез 3-(3-(3-диметиламінометил-2-гідроксибіцкло [4.1.0]гепт-2-іл)-5-фторофенілового складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти



Перемішують суміш 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцкло[4.1.0]гептан-2-олу (295 мг, 1,06 ммоль), 2,2-диметилпропіонілхлориду (153 мг, 1,27 ммоль) та триетиламіну (321 мг, 3,18 ммоль) у CH_2Cl_2 (40 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 5 год. Гасять одержану суміш 10 мл H_2O . Відділяють водний шар, та концентрують одержаний органічний шар під зниженим тиском. Очищують залишок препаративною TLC, одержуючи 3-(3-диметиламінометил-2-гідроксибіцкло[4.1.0]гепт-2-іл)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (228 мг, вихід: 59,2 %). MS (m/z): 364 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,25-7,28 (d, $J_1=10,4$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,76-6,78 (d, $J_1=9,2$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 7H), 1,99-2,03 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,17 (m, 1H), 1,01-1,06 (m, 1H), 0,75-0,81 (m, 1H), 0,48-0,50 (m, 1H).

Наведена нижче сполука може бути одержана по суті за методикою Прикладу 163.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
164	3-(3-(3-диметиламінометил-2-гідроксибіцкло[4.1.0]гепт-2-іл)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти		MS (m/z): 364 (M+1), ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,50-7,53 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,02 (s, 5H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13-1,22 (m, 1H), 1,02-1,06 (m, 1H), 0,70-0,72 (m, 1H), 0,59-0,636 (m, 1H)

Для сполук формули Іе, наведеної нижче, Схема К та Підготовчі синтези та/або Приклади 165-176 ілюструють способи їх приготування.

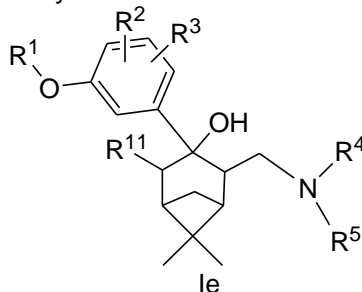
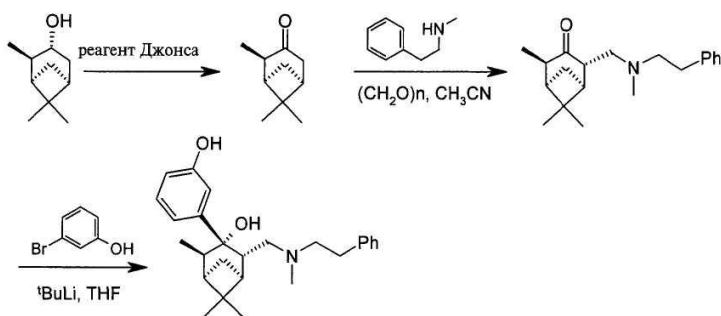
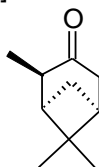


Схема К



Підготовчий синтез 165

(1R, 2R, 5S)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-он



5

Реагент Джонса: додають суміш 9 мл H_2SO_4 та 40 мл H_2O у розчин Cr_2O_3 (15,0 г, 0,15 моль) в H_2O (20 мл) при 0°C .

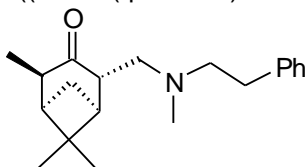
У розчин (1R, 2R, 3R, 5S)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-олу (23,1 г, 0,15 моль) в ацетоні (100 мл) протягом 2 год. при 0°C додають краплями згаданий вище Реагент Джонса. Перемішують одержану суміш протягом ще 1 год. Розводять суміш 100 мл води, після чого екстрагують цю водну суміш діетиловим простим ефіром (тричі по 50 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (20 мл), сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержуючи неочищений (1R, 2R, 5S)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-он у вигляді блідо-жовтого масла (21,3 г, вихід: 93,4 %), MS (m/z): 151 (M-1).

15 Наведена нижче сполука може бути одержана по суті за методикою Підготовчого синтезу 165.

Підг. синтез №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
166	(1S, 2S, 5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-он		MS (m/z): 151 (M-1)

Підготовчий синтез 167

20 (1R, 2R, 4S, 5S)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-он



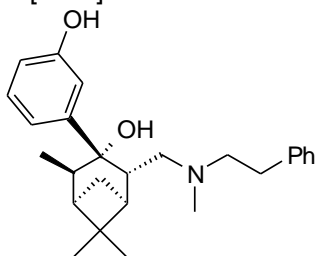
Перемішують суміш (1R, 2R, 5S)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-ону (7,6 г, 50,0 ммоль), $(\text{HCHO})_n$ (1,8 г, 60,0 ммоль), N-метил-2-фенілетанаміну (6,75 г, 50,0 ммоль) та 5,0 мл концентрованого розчину HCl в MeCN (50 мл) при 70°C протягом 3 год. Після видалення розчинника під вакуумом залишок розчиняють в H_2O (30 мл), та промивають EtOAc (двічі по 20 мл). Підлогувають водний розчин до $\text{pH}=9$, додаючи K_2CO_3 , та екстрагують одержану суміш EtOAc (тричі по 30 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (20 мл), сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержуючи неочищений продукт у вигляді коричневого масла, яке додатково очищають хроматографією на силікагелі, й одержують (1R, 2R, 4S, 5S)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-он у вигляді блідо-жовтого масла (9,24 г, вихід: 61,8 %), MS (m/z): 300 (M+1).

30 Наведена нижче сполука може бути одержана по суті за методикою Підготовчого синтезу 167.

Підг. синтез №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
168	(1S, 2S, 4R, 5R)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)-біцикло[3.1.1]гептан-3-он		MS (m/z): 300 (M+1)

Приклад 169

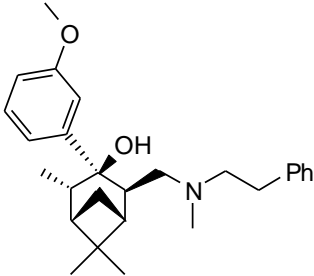
5 (1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ол



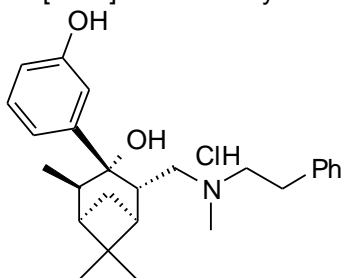
10 У розчин 3-бромфенолу (2,06 г, 12 ммоль) у THF (20 мл) при -78 °C у атмосфері N₂ за допомогою шприца додають розчин t-BuLi (20 мл, 26,0 ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 1 год. у реакційну суміш додають розчин (1R, 2R, 4S, 5S)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ону (2,99 г, 10 ммоль) у THF (2 мл), та перемішують цю реакційну суміш при -78°C протягом ще 2 год. Гасять реакцію насиченим розчином NH₄Cl (30 мл). Екстрагують водну суміш EtOAc (тричі по 60 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (30 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищують залишок препаративною HPLC, і одержують (1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ол у вигляді блідо-жовтого масла (0,27 г, вихід: 6,9 %), MS (m/z): 394 (M+1).

15 Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 169.

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
170	(1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3-метоксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)-біцикло[3.1.1]гептан-3-ол		MS (m/z): 408 (M+1)
171	(1S, 2S, 3R, 4R, 5R)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)-біцикло[3.1.1]гептан-3-ол		MS (m/z): 394 (M+1)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
172	(1S, 2S, 3R, 4R, 5R)-3-(3-метоксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ол		MS (m/z): 408 (M+1)

Приклад 173
Гідрохлорид (1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-олу

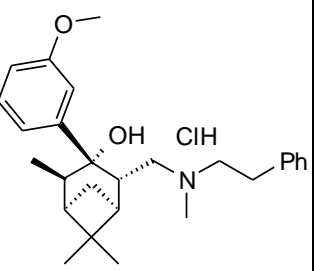
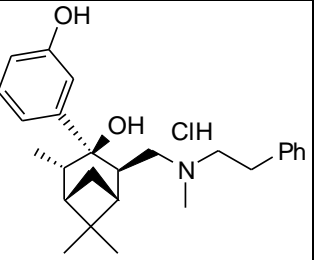


5 у розчин (1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-олу (100 мг, 0,25 ммоль) у 2-бутаноні (5 мл) додають H₂O (4 мг, 0,25 ммоль) та TMSCl (27 мг, 0,25 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 год. Після видалення розчинника випарюванням промивають залишок EtOAc (двічі по 1 мл), та сушать під вакуумом, одержуючи

10 гідрохлорид (1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-олу (93 мг, вихід: 85,3 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,21-7,32 (m, 7H), 7,97-7,99 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,71-6,78 (dd, J₁=8,0 Гц, J₂=22,0 Гц, 1H), 2,86-3,33 (m, 5H), 2,43-2,68 (m, 7H), 2,11-2,20 (m, 2H), 1,73-1,75 (m, 1H), 1,23-1,25 (d, J=5,6 Гц, 3H), 1,04-1,05 (d, J=4,4 Гц, 3H), 0,69-0,71 (d, J=5,6 Гц, 3H).

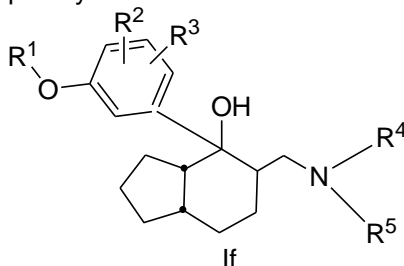
15 $[\alpha]_D^{20} = -8,6$ (c=1,4 мг/mL, MeOH).

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані по суті за методикою Прикладу 173.

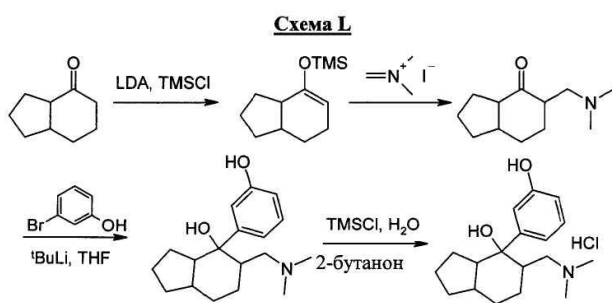
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
174	гідрохлорид (1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3-метоксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)-метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-олу		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) δ 7,02-7,26 (m, 7H), 6,74-6,86 (m, 2H), 3,64-3,66 (d, J=10,4 Гц, 3H), 2,76-3,22 (m, 5H), 2,32-2,53 (m, 7H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,14-1,56 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,95-0,97 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,63 (s, 3H). $[\alpha]_D^{20} = -16,1$ (c=6,4 мг/mL, MeOH)
175	гідрохлорид (1S, 2S, 3R, 4R, 5R)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)-метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-олу		MS (m/z): 394 (M+1) $[\alpha]_D^{20} = 9,3$ (c=4,5 мг/mL, MeOH)

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
176	гідрохлорид (1S, 2S, 3R, 4R, 5R)-3-(3-метоксифеніл)-2,6,6-триметил-4-((метил(фенетил)аміно)-метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-олу		MS (m/z): 408 (M+1) [α] _D ²⁰ = 14,3 (c=6,0 мг/мл, MeOH)

Для сполук формули If, наведеної нижче, Схема L та Підготовчі синтези та/або Приклади 177-180 ілюструють способи їх приготування.



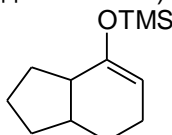
5



Підготовчий синтез 177

10

Синтез (2,3,3а, 6,7,7а-гексагідро-1Н-інден-4-ілокси)триметилсилану



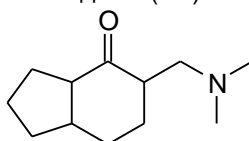
У розчин LDA (23,2 мл, 23,2 ммоль) у THF (30 мл) додають краплями гексагідро-1Н-інден-4(2Н)-он (1,6 г, 11,6 ммоль) у безводному THF (5 мл). Перемішують одержану реакційну суміш протягом 30 хв, після чого у реакційну суміш додають краплями TMSCl (3,5 г, 32,0 ммоль). Перемішують одержаний розчин протягом ще 1 год. Виливають цю суміш у холодну як лід воду (50 мл), та екстрагують водну суміш EtOAc (тричі по 50 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать MgSO₄, фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи неочищений (2,3,3а, 6,7,7а-гексагідро-1Н-інден-4-ілокси)триметилсилан (2,45 г, 100 %) у вигляді жовтуватого масла, MS (m/z): 209 (M-1).

15

Підготовчий синтез 178

20

5-((диметиламіно)метил)гексагідро-1Н-інден-4(2Н)-он



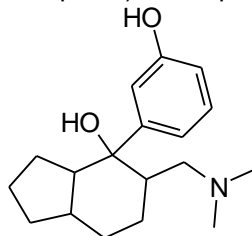
У охолоджену суспензію N, N-диметилметиленімініййодиду (2,78 г, 15,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл) при 0°C додають (2,3,3а, 6,7,7а-гексагідро-1Н-інден-4-ілокси)триметилсилан (2,45 г, 11,6 ммоль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища

25

розводять одержану реакційну суміш 2н розчином HCl (20 мл). Видаляють органічні шари, після чого промивають водний шар EtOAc (тричі по 30 мл), потім підлугуюють до pH=10, додаючи NaOH. Екстрагують одержану суміш EtOAc (чотири рази по 50 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи 5-((диметиламіно)метил)гексагідро-1H-інден-4(2H)-он (623 мг, 27,5 %) у вигляді масла, MS (m/z): 196 (M+1).

Приклад 179

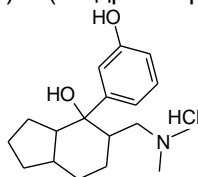
5-((диметиламіно)метил)-4-(3-гідроксифеніл)октагідро-1H-інден-4-ол



За допомогою шприца розчин t-BuLi (2,1 мл, 3,07 ммоль) додають у розчин 3-бромофенолу (569 мг, 3,076 ммоль) у THF (50 мл) при -78°C у атмосфері N₂. Після перемішування при -78°C протягом 1 год. додають у реакційну суміш розчин 5-((диметиламіно)метил)гексагідро-1H-інден-4(2H)-ону (300 мг, 1,54 ммоль) у THF (2 мл), та перемішують одержану реакційну суміш при -78°C протягом ще 2 год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином NH₄Cl (30 мл). Екстрагують одержану водну суміш EtOAc (тричі по 50 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом (30 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищають залишок препаративною HPLC, і одержують 5-((диметиламіно)метил)-4-(3-гідроксифеніл)октагідро-1H-інден-4-ол (92 мг, вихід: 19,7 %). MS (m/z): 290 (M+1).

Приклад 180

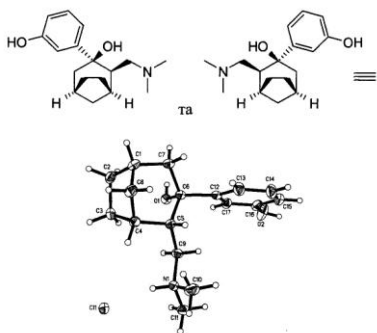
Гідрохлорид 5-((диметиламіно)метил)-4-(3-гідроксифеніл)октагідро-1H-інден-4-олу



У розчин 5-((диметиламіно)метил)-4-(3-гідроксифеніл)октагідро-1H-інден-4-олу (78 мг, 0,27 ммоль) у 2-бутаноні (10 мл) додають H₂O (10 мг, 0,54 ммоль) та TMSCl (35 мг, 0,33 ммоль). Потім перемішують одержану суміш при кімнатній температурі протягом 12 год. Випарюють цю суміш під вакуумом, і одержують гідрохлорид 5-((диметиламіно)метил)-4-(3-гідроксифеніл)октагідро-1H-інден-4-олу у вигляді суміші 4 діастереоізомерів (91 мг, вихід: 100 %).

Приклад 181

(+)-(1S, 2R, 3R, 5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол та (-)-(1R, 2S, 3S, 5S)-2-((диметиламіно)метил)-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол

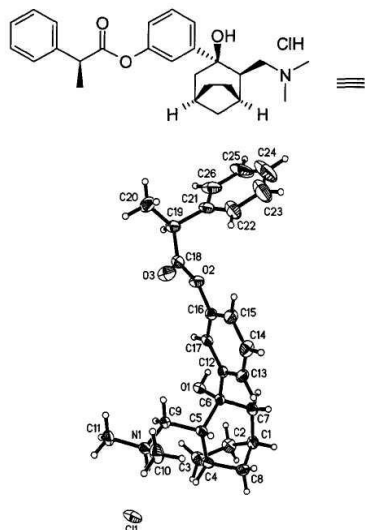


Виділяють 0,5 г 2-((диметиламіно)метил)-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу (1,82 ммоль) за допомогою надкритичної флюїдної хроматографії (SFC), одержуючи (+)-(1S, 2R, 3R, 5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол (8 мг, вихід: 3,2 %; MS (m/z): 276 (M+1)) та (-)-(1R, 2S, 3S, 5S)-2-((диметиламіно)метил)-3-(3-

гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол (135 мг, вихід: 54,0 %; MS (m/z): 276 (M+1)) у вигляді твердих речовин. Відносна конфігурація двох енантіоізомерів підтверджена ^2D ЯМР, й абсолютна конфігурація цих двох енантіоізомерів визначена із застосуванням рентгенографічного аналізу. У біоаналізі(ах) (+)-енантіоізомери демонструють кращу біологічну активність, ніж (-)-енантіоізомер.

Приклад 182

Гідрохлорид (S)-3-((1S, 2R, 3R, 5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан-3-іл)феніл-2-фенілпропаноату



10

Перемішують розчин (S)-2-фенілпропанової кислоти (300 мг, 2,0 ммоль) у 5 мл оксалілхлориду протягом 3 год. при кімнатній температурі. Після видалення розчинника під вакуумом одержують (S)-2-фенілпропаноїлхлорид у вигляді блідо-жовтого масла. Розчиняють це масло у 10 мл CH_2Cl_2 . У цей розчин додають (1S, 2R, 3R, 5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол (400 мг, 1,45 ммоль) та Et_3N (293 мг, 2,9 ммоль). Перемішують одержану суміш при кімнатній температурі протягом ще 3 год. Додають 20 мл води, після чого одержану суміш підлугуюють до $\text{pH}=10$, додаючи K_2CO_3 , та екстрагують цю водну суміш EtOAc (тричі по 20 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (20 мл), сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищують залишок хроматографією на силікагелі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=30:1$), одержуючи (S)-3-((1S, 2R, 3R, 5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан-3-іл)феніл-2-фенілпропаноат (500 мг, 84,7 %; MS (m/z): 408 (M+1)) у вигляді жовтого масла. Перемішують (S)-3-((1S, 2R, 3R, 5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан-3-іл)феніл-2-фенілпропаноат (250 мг, 0,61 ммоль) з H_2O (11 мг, 0,61 ммоль) та TMSCl (66 мг, 0,61 ммоль) у 2-бутаноні (5 мл) протягом 3 год. Збирають осад фільтруванням, одержуючи гідрохлорид (S)-3-((1S, 2R, 3R, 5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан-3-іл)феніл-2-фенілпропаноату (215 мг, вихід: 79,3 %) у вигляді білої твердої речовини. Абсолютна конфігурація цієї гідрохлоридної форми була підтверджена із застосуванням рентгенографічного аналізу.

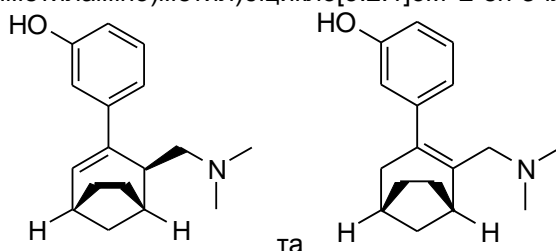
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,81 (br, 1H), 7,31-7,41 (m, 7H), 7,14 (s, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,08-4,10 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,42-2,58 (m, 4H), 2,12-2,26 (m, 6H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,51-1,59 (m, 6H).

Наведена нижче сполука може бути одержана по суті за методикою Прикладу 182.

35

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Фізичні характеристики
183	гідрохлорид (S)-3-((1R, 2S, 3S, 5S)-2-((диметиламіно)метил)-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан-3-іл)феніл-2-фенілпропаноату		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,78 (br, 1H), 7,34-7,47 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 1H), 2,48-2,65 (m, 4H), 2,17-2,32 (m, 6H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,49-1,66 (m, 6H)

Приклад 184
 5 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол та 3-((1S, 5R)-2-((диметиламіно)метил)біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол



У розчин 2-диметиламінометил-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-олу (4,8 г, 17,5 ммоль) у толуолі (150 мл) додають TsOH (5,0 г, 29,1 ммоль). Нагрівають одержану реакційну суміш до кипіння та продовжують нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 год., після чого гасять реакцію додаванням насиченого водного розчину K₂CO₃ (20 мл). Екстрагують водний шар EtOAc (тричі по 60 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать Na₂SO₄, та випарюють під вакуумом. Очищують залишок препаративною HPLC, одержуючи 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол (2,27 г, 50,2 %; MS (m/z): 258 (M+1)) та 3-((2-((диметиламіно)метил)біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол (517 мг, 11,5 %; MS (m/z): 258 (M+1)) у вигляді білої твердої речовини. Два ізомери демонструють порівнянну біологічну активність у біоаналізі.

Для сполук формули Ig, наведеної нижче, Схема М та Підготовчі синтези та/або Приклади 185-187 ілюструють способи їх приготування.

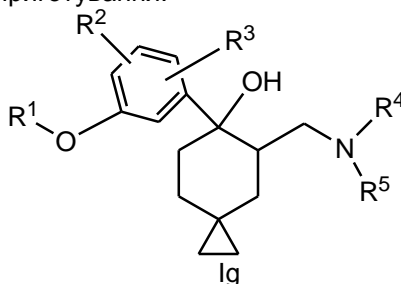
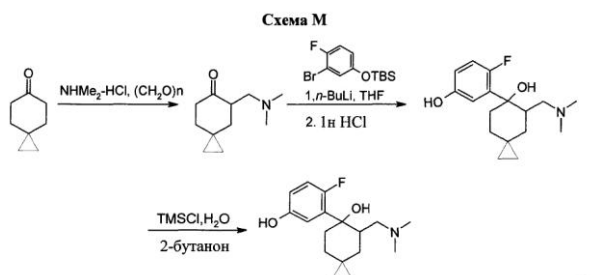
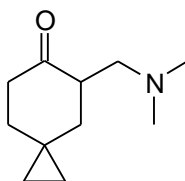


Схема М



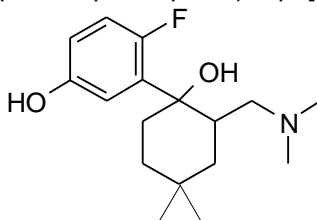
Підготовчий синтез 185
 5-диметиламінометилспіро[2.5]октан-6-он



Перемішують суміш спіро[2.5]октан-6-ону (252 мг, 2,03 ммоль), (HCHO)_n (61 мг, 2,03 ммоль), гідрохлорид диметиламіну (166 мг, 2,03 ммоль) та 0,3 мл концентрованого розчину HCl в MeCN (30 мл) при 60°C протягом 6 год. Гасять реакцію насиченим водним розчином NH₄Cl (15 мл). Підлюговують водний розчин до pH=9, додаючи K₂CO₃. Екстрагують цю водну суміш EtOAc (двічі по 30 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон (15 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищають залишок хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂:MeOH=30:1), одержуючи 5-диметиламінометилспіро[2.5]октан-6-он у вигляді коричневого масла (142 мг, вихід: 38,4 %). MS (m/z): 182 (M+1).

Приклад 186

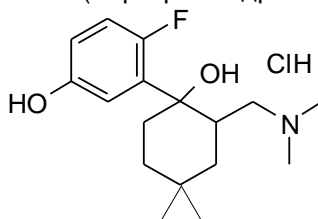
5-диметиламінометил-6-(2-фторо-5-гідроксифеніл)спіро[2.5]октан-6-ол



Охолоджують розчин (3-бромо-4-фторофенокси)-трет-бутилдиметилсилану (472 мг, 1,547 ммоль) у THF (40 мл) до -78°C у атмосфері N₂. Потім за допомогою шприца до цього реакційного розчину додають краплями розчин n-BuLi (0,63 мл, 1,547 ммоль) у гексані. Після перемішування при -78°C протягом 2 год. у реакційну суміш додають краплями розчин 5-диметиламінометилспіро[2.5]октан-6-ону (70 мг, 0,387 ммоль) у THF (1 мл), та перемішують одержану суміш при -78°C протягом ще 2 год. Гасять реакцію 20 мл розведеної HCl (2н), та перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Підлюговують одержану суміш до pH=9, додаючи K₂CO₃, та екстрагують EtOAc (двічі по 30 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Очищають залишок хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂:MeOH=10:1), і одержують 5-диметиламінометил-6-(2-фторо-5-гідроксифеніл)спіро[2.5]октан-6-ол у вигляді білої твердої речовини (41 мг, вихід: 36,3 %). MS (m/z): 294 (M+1).

Приклад 187

Гідрохлорид 5-диметиламінометил-6-(2-фторо-5-гідроксифеніл)спіро[2.5]октан-6-олу



У розчин 5-диметиламінометил-6-(2-фторо-5-гідроксифеніл)спіро[2.5]октан-6-олу (41 мг, 0,139 ммоль) у 2-бутаноні (30 мл) додають H₂O (9 мг, 0,500 ммоль) та TMSCl (18 мг, 0,167 ммоль). Перемішують одержану суміш при 0°C протягом 2 год. Концентрують цю суміш під вакуумом, одержуючи гідрохлорид 5-диметиламінометил-6-(2-фторо-5-гідроксифеніл)спіро[2.5]октан-6-олу у вигляді білої твердої речовини (46 мг, вихід: 100 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,13-7,15 (d, J₁=6,8 Гц, J₂=3,2 Гц, 1H), 6,93-6,98 (d, J₁=12,0 Гц, J₂=8,8 Гц, 1H), 6,69-6,73 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 8H), 2,44-2,45 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 1H), 0,96-0,98 (m, 1H), 0,79-0,82 (m, 1H), 0,45 (m, 1H).

Добре відомо, що агоністи мю-опіоїдних рецепторів, наприклад, морфін, знімають біль (Tschenkte et al., Tapentadol Hydrochloride – Analgesic, Mu-opioid receptor agonist, Noradrenaline reuptake inhibitor. E.Drugs Fut 2006, 31 (12):1053). Агоністи мю-опіоїдних рецепторів, однак, також можуть спричинювати декілька небажаних побічних ефектів, наприклад, нудоту, блювання, закріп, затьмарення свідомості і пригнічення дихання. На додаток до цього,

наслідком застосування опіоїдів протягом тривалого періоду часу (що є необхідним у разі хронічного болю) може бути фізична залежність і звикання до наркотичного засобу.

Трамадол, агоніст мю-опіоїдних рецепторів, не зв'язується з клінічно значущими побічними ефектами, наприклад, пригніченням дихання, закрепом або седативним ефектом (Id.). Окрім того, тривале застосування трамадолу не веде до толерантності, залежності і звикання (Id.). Вважають, що трамадол полегшує хронічний біль завдяки комбінації трьох механізмів своєї дії: агонізм щодо мю-опіоїдних рецепторів і пригнічення повторного поглинання серотоніну і норепінефрину (Raffa et al., Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Jan; 260(1):275-85). Оскільки трамадол полегшує біль завдяки комбінації механізмів дії, він є здатним полегшити біль навіть незважаючи на те, що він є набагато слабшим агоністом мю-опіоїдних рецепторів порівняно з морфіном. Вважають, що причиною кращого профілю побічної дії трамадолу, у зіставленні з морфіном, є нижча спорідненість трамадолу до мю-опіоїдного рецептору. Бажаною є молекула, яка, подібно до трамадолу, знімає хронічний біль за численими механізмами дії, і тому намагалися виявити сполуку, яка має більш сприятливий профіль побічної дії, зокрема, у зіставленні з морфіном, а також довготривалішу дію. Переважно намагалися виявити молекулу, яку, для тривалого полегшення болю, необхідно вводити не більше 1 разу на добу.

Для оцінки на моделі із застосуванням різкого руху пацючого хвоста, за варіантом, якому віддають перевагу, вибирають молекули, що є агоністами мю-опіоїдних рецепторів, а також інгібіторами повторного поглинання норепінефрину та/або серотоніну. Для того, щоб бути вибраною для моделі із застосуванням різкого руху пацючого хвоста, сполука повинна продемонструвати EC_{50} меншу за 50 мікромолів у функціональному дослідженні на активацію мю-опіоїдного рецептора. Окрім того, вказана активна сполука повинна продемонструвати IC_{50} меншу за 500 мікромолів у функціональному дослідженні на пригнічення повторного поглинання норепінефрину та/або серотоніну. Для відбирання проліків з простих або складних ефірів для оцінювання на моделі із застосуванням різкого руху пацючого хвоста застосовують активність відповідних фенолів.

Тест із застосуванням різкого руху хвоста, основу якого становлять методики D'Amour & Smith (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72:74-79, 1941), застосовують для визначення ступеню втрати відчуття болю у пацючому хвості, що дозволяє експериментатору відбирати лікарські засоби для аналгетичного впливу. З того часу вказаний метод було застосовано у низці публікацій. Наприклад, він був застосований для оцінювання аналгетичної дії О-алкільних похідних трамадолу Liming Shao і Michael Hewitt etc. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18:1674-1680, 2008).

Для визначення латентності різкого руху хвоста, як реакції на нагрівання, застосовують пристрій для тесту з різким рухом хвоста. Вказаний пристрій включає в себе джерело інфрачервоного випромінювання (лампа потужністю 50 Вт) з регульованою інтенсивністю випромінювання, яке фокусується на пацючому хвості через віконце, розміщене врівень на верхній панелі згаданого пристрою. Таймер запускається після фокусування джерела інфрачервоного випромінювання на пацючому хвості і його включення. Коли досягається термічний больовий поріг і пацюк здійснює різкий рух хвостом, джерело інфрачервоного випромінювання автоматично вимикається, і таймер зупиняється, показуючи час латентності.

У день проведення експерименту тварин тестують для визначення вихідної латентності. Кожного пацюка піддають одноразовому випробуванню для визначення тривалості латентного періоду до різкого руху хвоста з 10 с межею переривання. Вихідні дані реєструють, і у експерименті використовують тварин з 2-5 с вихідною латентністю. Тварин розділяють на декілька груп відповідно до вихідної латентності. Латентність різкого руху хвоста визначають у різних часових точках до 180 хв після введення носія або досліджуваної сполуки. Якщо досліджувана група продовжує демонструвати усунення болю після 180 хв, додаткові визначення здійснюють через кожні 60 хв до зникнення ознак усунення болю.

Джерело інфрачервоного випромінювання встановлюють на 40 пристроях (призначених для спричинення реакції у вигляді різкого руху хвоста протягом необхідних 2-5 с у "наївних" тварин). 10 с межу переривання встановлюють для запобігання пошкодження тканини у разі, якщо тварина не відсмигне хвоста.

Досліджувані сполуки або носії вводять внутрішньовенним шляхом через хвостову вену або за допомогою шлуночкового зонду у час 0. Тварин обережно знерухомлюють і утримують на верхній частині пристрою для тесту з різким рухом хвоста. Хвіст начисто витирають бавовняною серветкою і розміщують під джерелом інфрачервоного випромінювання так, щоб промінь фокусувався приблизно на середині довжини хвоста. Після розміщення пацюка у відповідному

положенні, джерело інфрачервоного випромінювання включають. Після досягнення термічного болювого порогу пацієнт здійснює різкий рух хвостом, і джерело інфрачервоного світла автоматично вимикається. Після цього реєструють латентний час (у секундах).

Дані реєструють і наносять на графік як % МРЕ (максимальний можливий ефект). % МРЕ обчислюють за такою формулою:

$$\% \text{ МРЕ} = \frac{(\text{латентність за тестом} - \text{вихідна латентність})}{(\text{латентність межі переривання (10 с)} - \text{вихідна латентність})} \times 100.$$

Сполуки вводили внутрішньовенним шляхом у 20 % 2-гідроксипропіл-бета- циклодекстрині (20 % HP-β-CD). Дози досліджуваної сполуки становили 2,5 мг/кг, 5 мг/кг або 20 мг/кг. Сполуки Прикладів 2, 3, 13, 40, 77, 78, 114 і трамадол забезпечували щонайменше 50 % МРЕ у дозі 20 мг/кг. Сполуки 5, 8, 17, 105, 107, 148, 158 і 159 забезпечували щонайменше 50 % МРЕ у дозі 5 мг/кг. Сполуки 82, 84 і 116 забезпечували щонайменше 50 % МРЕ у дозі 2,5 мг/кг.

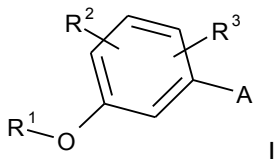
Сполуки вводили за допомогою шлунокового зонду у 0,5 % розчині метилцелюлози у дозі 20 мг/кг або 30 мг/кг. Сполуки Прикладів 2, 3, 13, 115 і трамадол забезпечували щонайменше 50 % МРЕ у дозі 30 мг/кг. Сполуки 5, 39, 65, 106 і 115 забезпечували щонайменше 50 % МРЕ у дозі 20 мг/кг.

Вищенаведені дані підтверджують припущення про те, що вказані сполуки є придатними для усунення болю.

20

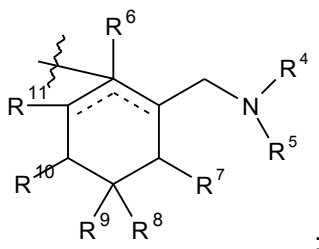
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



25

або її сіль,
де А є



30

R¹ - водень, C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-галогеналкіл, C₁-C₅-алканол, -(C₁-C₅-алкіл)феніл або феніл, або група формули -C(O)-R¹², де R¹² може являти собою C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкоксигрупу, C₁-C₅-галогеналкіл, C₁-C₅-алканол, -(C₁-C₅-алкіл)феніл або феніл;

R² - водень, C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкоксигрупа, галоген, C₁-C₅-галогеналкіл або C₁-C₅-галогеналкоксигрупа;

R³ - водень, C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкоксигрупа, галоген, C₁-C₅-галогеналкіл або C₁-C₅-галогеналкоксигрупа;

R⁴ - водень, C₁-C₅-алкіл або -(C₁-C₅-алкіл)феніл;

R⁵ - водень, C₁-C₅-алкіл або -(C₁-C₅-алкіл)феніл;

R⁶ - водень, гідроксигрупа або відсутній;

R⁷ - водень;

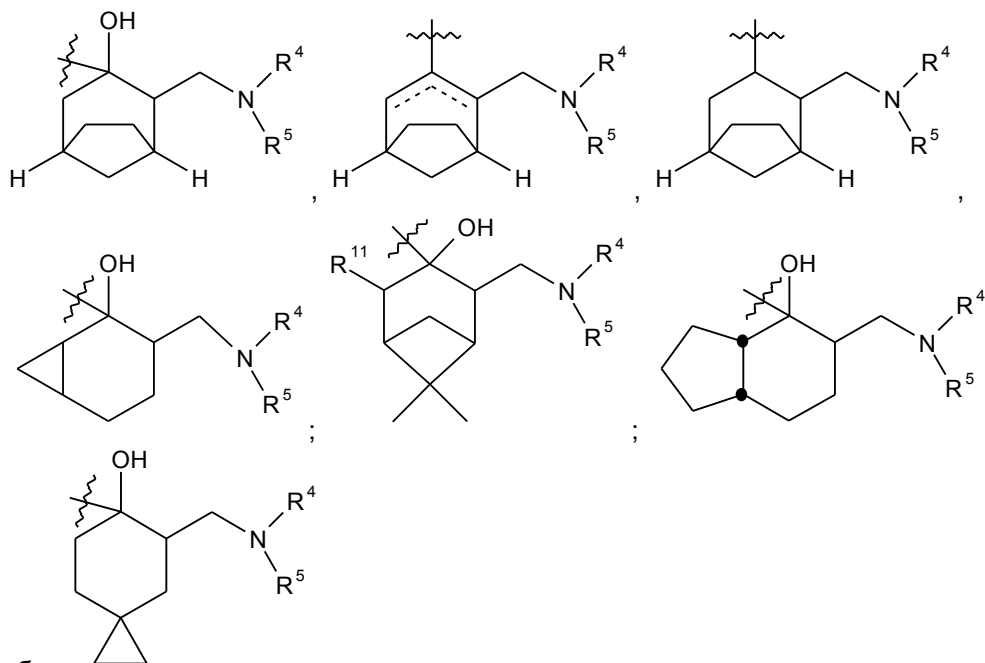
R⁸ - водень або метил;

R⁹ - водень або метил;

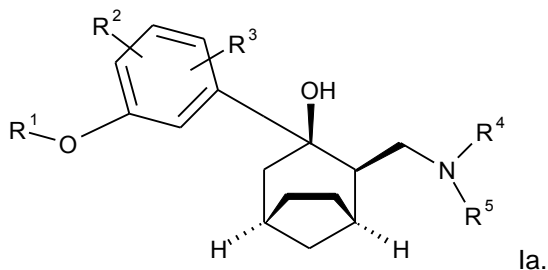
R¹⁰ - водень;

R¹¹ - водень або C₁-C₅-алкіл;

або А) R^7 та R^{10} об'єднані з утворенням $-\text{CH}_2-$ або $-(\text{CH}_2)_2-$;
або В) R^8 та R^9 об'єднані з утворенням циклопропільної групи з атомом вуглецю, до якого вони приєднані;
або С) R^{10} та R^{11} об'єднані з утворенням $-\text{CH}_2-$ або $-(\text{CH}_2)_3-$,
причому один із варіантів А), В) або С) є присутнім.
2. Сполука за п. 1, де А вибрана з-посеред



3. Сполука за п. 2 формули Ia:

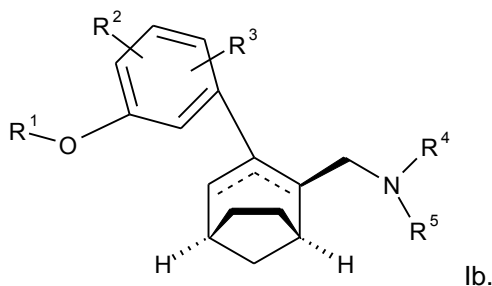


4. Сполука за п. 2, яка вибрана з групи, що включає:

2-диметиламінометил-3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(5-метокси-2-трифторометоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(4-фторо-3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(2-фторо-3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол;
3-(3-хлоро-5-метоксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(5-метокси-2-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(3-метокси-4-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-5-трифторометилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(5-гідрокси-2-трифторометоксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-4-трифторометилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;

- 2-диметиламінометил-3-(4-фторо-3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 3-(2-хлоро-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 5 3-(3-хлоро-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 2-диметиламінометил-3-(5-гідрокси-2-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 3-(3,4-дифторо-5-гідроксифеніл)-2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 2-диметиламінометил-3-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;
 10 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-
 диметилпропіонової кислоти;
 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-фторофеніловий складний ефір
 бензойної кислоти;
 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-ил)феніловий складний ефір 2,2-
 15 диметилпропіонової кислоти;
 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-ил)феніловий складний ефір бензойної
 кислоти;
 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-
 диметилпропіонової кислоти та
 20 3-(2-диметиламінометил-3-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторофеніловий складний ефір
 бензойної кислоти;
 або сіль цієї сполуки.

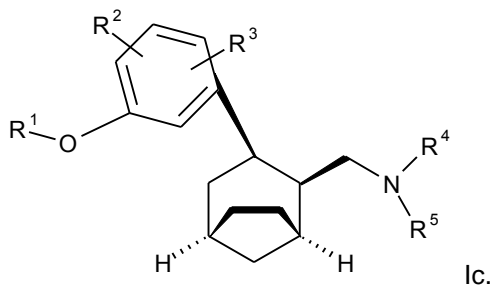
5. Сполука за п. 2 формули Ib:



6. Сполука за п. 2, яка вибрана з групи, що включає:
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол;
 [3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін;
 30 [3-(5-метокси-2-трифторометоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін;
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-трифторометоксифенол;
 [3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін;
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофенол;
 [3-(2-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін;
 35 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-фторофенол;
 [3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін;
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-метилфенол;
 3-хлоро-5-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол;
 [3-(5-метокси-2-метилфеніл)біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ілметил]диметиламін;
 40 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-метилфенол;
 4-хлоро-3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол;
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)феніловий складний ефір 2,2-
 диметилпропіонової кислоти;
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)феніловий складний ефір бензойної кислоти;
 45 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-
 диметилпропіонової кислоти;
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-5-фторофеніловий складний ефір
 ізомасляної кислоти;
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-
 50 диметилпропіонової кислоти та
 3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)-4-фторофеніловий складний ефір
 ізомасляної кислоти;

або сіль цієї сполуки.

7. Сполука за п. 2 формули Ic:



5

8. Сполука за п. 2, яка вибрана з групи, що включає:

3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фенол;

[3-(3-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-илметил]диметиламін;

3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторофенол;

10 [3-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-илметил]диметиламін;

3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-фторофенол;

[3-(2-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-илметил]диметиламін;

3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-метилфенол;

[3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]окт-2-илметил]диметиламін;

15 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)феніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти;

3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)феніловий складний ефір бензойної кислоти;

3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти;

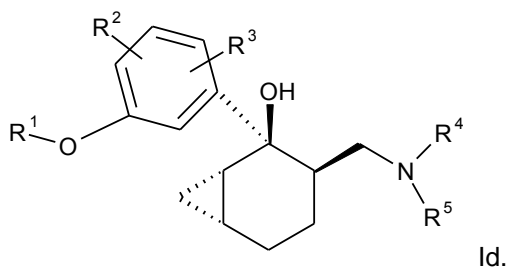
20 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторофеніловий складний ефір ізомасляної кислоти;

3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти та

25 3-(2-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-фторофеніловий складний ефір ізомасляної кислоти;

або сіль цієї сполуки.

9. Сполука за п. 2 формули Id:



30

10. Сполука за п. 2, яка вибрана з групи, що включає:

3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

3-диметиламінометил-2-(3-метоксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-метоксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

35 3-диметиламінометил-2-(5-метокси-2-метилфеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

3-диметиламінометил-2-(3-метоксифеніл)-5,5-диметилбіцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

3-диметиламінометил-2-(3-гідроксифеніл)-5,5-диметилбіцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

3-диметиламінометил-2-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

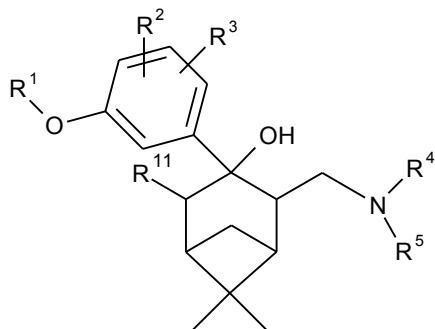
40 3-диметиламінометил-2-(3-гідрокси-5-метилфеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол;

3-(3-диметиламінометил-2-гідроксибіцикло[4.1.0]гепт-2-ил)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти та

3-(3-диметиламінометил-2-гідроксибіцикло[4.1.0]гепт-2-ил)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти;

або сіль цієї сполуки.

11. Сполука за п. 2 формули Ie:



Ie.

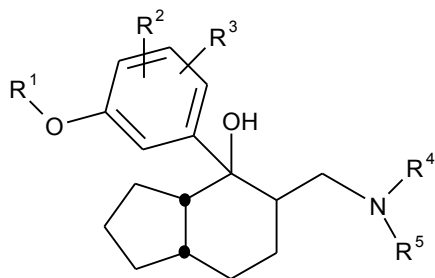
5

12. Сполука за п. 11, яка вибрана з групи, що включає:
 (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-
 ((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ол;
 (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-метоксифеніл)-2,6,6-триметил-4-
 ((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ол;
 (1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-гідроксифеніл)-2,6,6-триметил-4-
 ((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ол;
 (1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-метоксифеніл)-2,6,6-триметил-4-
 ((метил(фенетил)аміно)метил)біцикло[3.1.1]гептан-3-ол;
 або сіль цієї сполуки.

10

15

13. Сполука за п. 2 формули If:



If.

20

14. Сполука за п. 13, яка являє собою 5-((диметиламіно)метил)-4-(3-гідроксифеніл)октагідро-1H-інден-4-ол, або сіль цієї сполуки.

15. Сполука за п. 2, яка вибрана з групи, що включає

(+)-(1S,2R,3R,5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;

(-)-(1R,2S,3S,5S)-2-((диметиламіно)метил)-3-(3-гідроксифеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол;

25

гідрохлорид (S)-3-((1S,2R,3R,5R)-2-((диметиламіно)метил)-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан-3-іл)феніл-2-фенілпропаноату;

гідрохлорид (S)-3-((1R,2S,3S,5S)-2-((диметиламіно)метил)-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан-3-іл)феніл-2-фенілпропаноату;

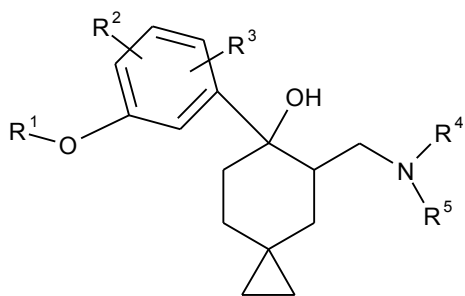
3-(4-диметиламінометилбіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол;

30

3-((1S,5R)-2-((диметиламіно)метил)біцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-іл)фенол;

або сіль цієї сполуки.

16. Сполука за п. 2 формули Ig:



Ig.

17. Сполука за п. 16, яка являє собою 5-диметиламінометил-6-(2-фторо-5-гідроксифеніл)спіро[2.5]октан-6-ол, або сіль цієї сполуки.
- 5 18. Сполука за п. 4, яка являє собою 2-диметиламінометил-3-(3-метокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол, або сіль цієї сполуки.
19. Сполука за п. 4, яка являє собою 2-диметиламінометил-3-(3-гідрокси-5-метилфеніл)біцикло[3.2.1]октан-3-ол, або сіль цієї сполуки.
20. Сполука за п. 10, яка являє собою 3-диметиламінометил-2-(3-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол, або сіль цієї сполуки.
- 10 21. Сполука за п. 10, яка являє собою 3-диметиламінометил-2-(2-фторо-5-гідроксифеніл)біцикло[4.1.0]гептан-2-ол, або сіль цієї сполуки.
22. Сполука за п. 10, яка являє собою 3-(3-диметиламінометил-2-гідроксибіцикло[4.1.0]гепт-2-ил)-5-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти, або сіль цієї сполуки.
- 15 23. Сполука за п. 10, яка являє собою 3-(3-диметиламінометил-2-гідроксибіцикло[4.1.0]гепт-2-ил)-4-фторофеніловий складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти, або сіль цієї сполуки.
24. Сполука за будь-яким із пп. 18-23, яка являє собою гідрохлорид цієї сполуки.
25. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-24 та один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.
- 20 26. Фармацевтична композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що вона також містить щонайменше один додатковий активний інгредієнт.
27. Фармацевтична композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою медичну фармацевтичну композицію.
28. Фармацевтична композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою ветеринарну фармацевтичну композицію.
- 25 29. Спосіб усунення болю у ссавця, що потребує цього, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-24 в організм згаданого ссавця.
30. Спосіб за п. 29, який **відрізняється** тим, що в організм згаданого ссавця вводять щонайменше один інший активний інгредієнт.
- 30 31. Спосіб за п. 29 або п. 30, який **відрізняється** тим, що згаданий ссавець являє собою людину.
32. Спосіб за п. 29 або п. 30, який **відрізняється** тим, що згаданий ссавець являє собою кімнатну тварину.
33. Спосіб за п. 32, який **відрізняється** тим, що згадана кімнатна тварина являє собою собаку або кішку.
- 35 34. Сполука або сіль за будь-яким із пп. 1-24 для застосування в терапії.
35. Сполука або сіль за будь-яким із пп. 1-24 для застосування для усунення болю.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601