



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43347 (13) C2

(51) 7 A61K31/395, C07D453/02,
C07D471/18, C07D487/08,
A61P25/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(21) 96020583

(22) 18 08 1994

(24) 17 12 2001

(31) 08/109,285

(32) 19 08 1993

(33) US

(86) PCT/DK94/00309, 18 08 1994

(46) 17 12 2001, Бюл № 11, 2001 р

(72) Баймастер Франклін Портер, US, Шеннон Харпан Е, US, Зауерберг Пер, DK, Олесен Пребен Х, DK, Вард Джон Стенлі, US, Мітч Чарльз Х, US

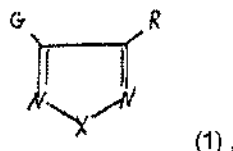
(73) НОВО НОРДІСК А/С, DK

(56) WO, A1, 9203433, 05 03 92

EP, A1, 0328200, 16 08 89

US, A, 4888891, 06 11 90

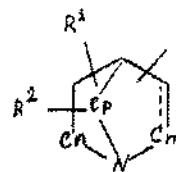
(57) 1 Способ лечения шизофрении и заболевания шизофренической формы у субъекта, нуждающегося в лечении, отличающийся тем, что вводят упомянутому субъекту эффективное количество соединения формулы 1



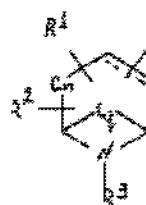
в которой

X представляет собой кислород или серу, R представляет собой водород, аминогруппу, галоген, -CHO, -NO₂, -R⁴, -Y, -NHCO-R⁴, -OR⁴, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкенил, C₄₋₁₀-(циклоалкилалкил), -Z¹-C₃₋₁₀ - циклоалкил, -Z¹-C₄₋₁₀-циклоалкенил, -Z¹-C₄₋₁₀ - (циклоалкилалкил), -Z¹-C₄₋₁₀-(циклоалкенилалкил), -Z¹-C₄₋₁₀-(метиленилалкил), -NH-R⁴, -NR⁴R⁵, -NH-OR⁴, -CH=NOR⁴, фенил, бензилоксикарбонил, феноксигруппу, бензил, тетрагидронафтил, нафтил, инденил, при этом каждая ароматическая группа, необязательно, замещена галогеном, -NO₂, CN, C₁₋₄-алкилом, C₁₋₄-алкоксигруппой, -OCF₃, -CONH₂, -CSNH₂, феноксигруппой или фенилом, или R представляет собой -Z¹-R⁶-Z¹-R⁵, -Z¹-R⁶-Z²-R⁷-Z³-R⁵, -Z¹-CO-R⁵, -Z¹-R⁶-CO-R⁵, -Z¹-R⁶-CO₂-R⁵, -Z¹-R⁶-O₂C-R⁵, -Z¹-R⁶-CONH-R⁵, -Z¹-R⁶-NHCO-R⁵, -Z¹-R⁶-Y, -Z¹-R⁶-Z²-Y, при этом Z¹ и Z², независимо, представляют собой кислород или серу, и R⁴ и R⁵, независимо, представляют собой линейный или разветвленный C₁₋₁₅-алкил, линейный или разветвленный C₂₋₁₅-алкенил, линейный или разветвленный

ный C₂₋₁₅-алкинил, каждый из которых, необязательно, замещен одним или несколькими галогенами, C₁₋₆-алкоксигруппой, -CF₃, -CN, -COOH, -OH, -NH₂, C₁₋₆-алкилсложноэфирной группой, -SH, -NHR⁴, -NR⁴R⁵, фенилом или феноксигруппой, при этом каждая ароматическая группа необязательно замещается галогеном, -NO₂, -CN, C₁₋₄-алкилом, C₁₋₄-алкоксигруппой, -OCF₃, -CONH₂, -CSNH₂, фенилом или феноксигруппой, и при этом R⁶ и R⁷, независимо, представляют собой линейный или разветвленный C₁₋₁₀-алкилен, линейный или разветвленный C₂₋₁₀-алкенилен, каждый из которых, необязательно, замещается одним или несколькими галогенами, -CF₃, -CN, -COOH, -OH, -NH₂, C₁₋₆-алкилсложноэфирной группой, -SH, -NHR⁴, -NR⁴R⁵, фенилом или феноксигруппой, и Y представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один-четыре атома N, O или S, или их сочетание, и упомянутая гетероциклическая группа, необязательно, замещается у атома углерода или азота /у атомов/ линейным или разветвленным C₁₋₆-алкилом, фенилом или бензилом, или атом углерода в гетероциклической группе вместе с атомом кислорода образует карбонильную группу, или упомянутая гетероциклическая группа, необязательно, конденсируется с фенильной группой, и G выбирают из одного из следующих азабициклических колец



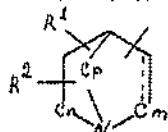
или



при этом тиадазольное или оксадиазольное кольцо может присоединяться к любому атому углерода азабициклического кольца, R¹ и R² могут присутствовать в любом положении, включая точку присоединения тиадазольного или оксадиазольного кольца, и представляет собой,

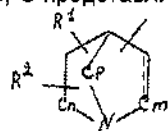
независимо, водород, линейный или разветвленный C_{1-5} -алкил, линейный или разветвленный C_{2-5} -алкенил, линейный или разветвленный C_{2-5} -алкинил, линейную или разветвленную C_{1-10} -алкоксигруппу, линейный или разветвленный C_{1-5} -алкил, замещенный $-OH$, $-OH_2$, галогеном, $-NH_2$ или карбоксигруппой, R^3 представляет собой H, линейный или разветвленный C_{1-5} -алкил, линейный или разветвленный C_{2-5} -алкенил или линейный или разветвленный C_{2-5} -алкинил, n равен 0, 1 или 2, m равен 0, 1 или 2, p равен 0, 1 или 2, q равен 1 или 2, и $—$ представляет собой простую или двойную связь, или его фармацевтически приемлемой соли

2 Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой S, G представляет собой



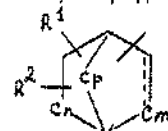
при этом n равен 1, p равен 1 или 2 и m равен 1 или 2, и R^1 и R^2 , независимо, представляют собой водород, метил, метоксигруппу, гидроксильную группу, галоген или аминогруппу, или применяют фармацевтически приемлемую соль такого соединения

3 Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой S, G представляет собой



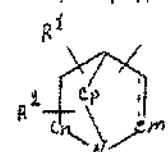
при этом n равен 1 или 2, p равен 1 или 2 и m равен 2, и R^1 и R^2 представляют собой водороды, или применяют фармацевтически приемлемую соль такого соединения

4 Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой S, G представляет собой



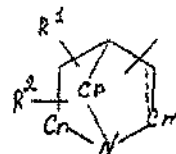
при этом n равен 2, p равен 1, и m равен 1, и R^1 и R^2 представляют собой водород, и R^4 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-15} -алкил, или применяют фармацевтически приемлемую соль такого соединения

5 Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой S, G представляет собой



при этом n равен 2, p равен 1 и m равен 1, и R^1 и R^2 являются водородами, и R^4 представляет собой разветвленный C_{4-15} -алкил, или применяют фармацевтически приемлемую соль такого соединения

6 Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой S, G представляет собой



при этом n равен 2, p равен 1 и m равен 1, и R^1 и R^2 представляют собой водороды, и R^4 представляет собой линейный C_{3-5} -алкил, или применяют фармацевтически приемлемую соль такого соединения

7 Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение выбирают из группы, состоящей из
3-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-метокси-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ен,
3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ен,
3-гексилокси-3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
3-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан,
экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-(5-гексенилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
экзо-6-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,
эндо-6-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3.2.1]октан,

3-(3-(4-карбоксибутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 2]октан,
 3-(3-(3-гидроксибутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 2]октан,
 3-(3-(4-гидроксибутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 2]октан,
 (+)-3-(3-бутилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 2]октан,
 (+)-3-(3-(2-бутанонилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 2]октан,
 (+)-3-(3-(2-гидроксибутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 2]октан,
 (+)-экзо-6-(3-(2-пропанонилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (+)-экзо-6-(3-(2-гидроксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,

(+)-экзо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (-)-экзо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (+)-эндо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (-)-эндо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (+)-экзо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (-)-экзо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (+)-эндо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 (-)-эндо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан,
 или из их фармацевтически приемлемых солей

Настоящее изобретение предлагает новый способ лечения млекопитающих, страдающих от или склонных к шизофрении и заболеваниям типа шизофрении, таким как кататоническая шизофрения, деструктивная шизофрения, параноидная шизофрения, недифференцированная шизофрения, остаточная шизофрения, шизофреническое расстройство, краткий возвратный психоз, шизо-аффективное расстройство, индуцированное психотическое расстройство, изменение личности типа раздвоения /schizotypal/, шизоидное изменение личности, параноидное изменение личности и бредовое /параноидное/ нарушение

В настоящее время существует много лекарственных препаратов для лечения расстройств центральной нервной системы. Среди таких лекарственных средств есть категория, известная как антипсихотики, предназначенная для лечения тяжелых психических состояний, таких как шизофрения и болезни типа шизофрении. Доступные на сегодняшний день лекарственные препараты для лечения таких состояний часто являются неудовлетворительными. Лекарственные средства могут ассоциироваться с тяжелыми нежелательными побочными эффектами, к которым относятся поздняя дискинезия, нарушения движений, и другие нежелательные экстрапирамидные эффекты.

Существует потребность в более хороших лекарственных препаратах, которые ограничивают или устраняют симптомы безопасным и более эффективным способом. Кроме того, многие пациенты не реагируют или реагируют только частично на лечение существующими в настоящее время лекарственными средствами. Оценка числа таких частично реагирующих или не реагирующих пациентов меняется от 40% до 80% от числа пациентов.

Замечено, что всегда, когда вводят антипсихотики, пациенты могут страдать от вызванных лекарственными препаратами экстрапирамидных симптомов, к которым относятся вызванный лекарственным препаратом паркинсонизм, острые дистонические реакции, акатизия, поздняя дискинезия и поздняя дистония. Шкала Angus Simpson,

рейтинговая шкала акатизии Barnes и шкала аномальных непроизвольных движений (AIMS) являются хорошо известными шкалами для оценки экстрапирамидных симптомов. Подавляющее большинство лекарственных препаратов, доступных для лечения шизофрении, склонны давать такие экстрапирамидные побочные действия, когда используются при дозах, которые обеспечивают полезное действие на симптомы заболевания. Серьезность побочного действия и/или отсутствие эффективности у значительного числа пациентов часто приводит в результате к плохой податливости лечению или к его прекращению.

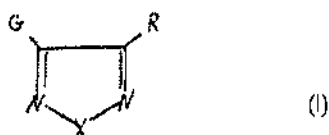
Многие из лекарственных препаратов ассоциируются с седативным действием и могут также оказывать нежелательное влияние на аффективные симптомы заболевания, вызывая депрессию. В некоторых случаях длительное применение лекарственного препарата ведет к необратимым состояниям, таким как поздняя дискинезия и поздняя дистония, упомянутые выше.

Широко применяемый антипсихотик галоперидол является одним из таких лекарственных препаратов, которые упоминаются как вызывающие высокую частоту экстрапирамидных симптомов, и которые могут также вызвать позднюю дискинезию. Позднее был представлен клозапин - препарат из большой группы трициклических антипсихотиков, с утверждением, что он является свободным от экстрапирамидных действий. Однако, обнаружено, что это соединение вызывает у некоторых пациентов агранулоцитоз - состояние, приводящее в результате к пониженному количеству лейкоцитов, что может являться опасным для жизни, и теперь его можно использовать только при условии строгого медицинского наблюдения и контроля.

Еще одна группа антипсихотических соединений описывается в патенте Великобритании 1533235. Эти соединения представляют собой тиенобензодиазепины. Одно из соединений этой группы - флумазепин /7-фтор-2-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-4Н-тиено [2,3-*b*] [1,5] -бензодиазепин/ - разработано до стадии клинического назначения психиатрическим больным, страдаю-

щим от шизофрении. Всем 17 пациентам, получавшим лечение флумазепином, до проведения клинических исследований, лечение было прекращено после консультации с US Food and Drug Administration вследствие неожиданно высокой частоты возрастания ферментных уровней у подвергавшихся лечению пациентов. Фермент креатининфосфокиназа /CPK/ и ферменты печени, сывороточная глутаматщавелевоуксуснокислая трансаминаза /SGOT/, и сывороточная глутамат-пируваттрансаминаза /SGPT/, оцененные по образцам крови, взятым у пациентов, существенно превышали нормальные величины, указывая на возможность токсичности. Что касается его склонности поднимать уровни фермента печени, флумазепин подобен хлорпромазину - антипсихотику, который давно применяется, но безопасность которого считается под вопросом.

Способ настоящего изобретения включает введение пациенту, страдающему от или склонного к шизофрении или шизофреническим состояниям, эффективного количества соединения формулы 1



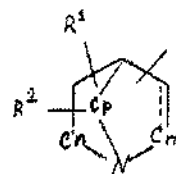
в которой

X представляет собой кислород или серу,

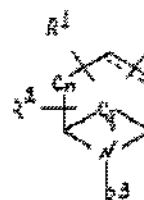
R представляет собой водород, аминогруппу, галоген, -CHO, -NO₂, -R⁴, -Y, -NHCO-R⁴, -OR⁴, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкил, C₄₋₁₀-(циклоалкилалкил), -Z¹-C₃₋₁₀-циклоалкил, -Z¹-C₄₋₁₀-циклоалкил, -Z¹-C₄₋₁₀-(циклоалкилалкил), -Z¹-C₄₋₁₀-(метиленилциклоалкил), -NH-R⁴, -NR⁴R⁵, -NH-OR⁴, -CH=NOR⁴, фенил, бензилоксикарбонил, феноксигруппу, бензоил, тетрагидронафтил, нафтил, инденил, где каждая ароматическая группа является необязательно замещенной галогеном, -NO₂, -CN, C₁₋₄-алкилом, C₁₋₄-алкоксигруппой, -OCF₃, -CONH₂, -CSNH₂, феноксигруппой или фенилом, или R представляет собой -Z¹-R⁶, -Z²-R⁵, -Z¹-R⁶-Z²-R⁷-Z³-R⁵, -Z¹-CO-R⁵, -Z¹-R⁶-CO-R⁵, -Z¹-R⁶-CO₂-R⁵, -Z¹-R⁶-O₂-C-R⁵, -Z-R⁶-CONH-R⁵, -Z¹-R⁶-NHCO-R⁵, -Z¹-R⁶-Y, -Z¹-R⁶-Z²-Y, при этом Z¹ и Z² представляют собой, независимо, кислород или серу, и R⁴ и R⁵, независимо, представляют собой линейный или разветвленный C₁₋₁₅-алкил, линейный или разветвленный C₂₋₁₅-алкинил, линейный или разветвленный C₂₋₁₅-алкинил, каждый из которых, необязательно, замещается одним или несколькими галогенами, C₁₋₆-алкоксигруппами, -CF₃, -CN, -COOH, -OH, -NH₂, C₁₋₆-алкилсложноэфирными группами, -SH, -NHR⁴, -NR⁴R⁵, фенилами или феноксигруппами, где каждая ароматическая группа является необязательно замещенной галогеном, -NO₂, -CN, C₁₋₄-алкилом, C₁₋₄-алкоксигруппой, -OCF₃, -CONH₂, -CSNH₂, фенилом или феноксигруппой, и где R⁶ и R⁷ представляют собой, независимо, линейный или разветвленный C₁₋₁₀-алкил, линейный или разветвленный C₂₋₁₀-алкил, линейный или разветвленный C₂₋₁₀-алкинил, каждый из которых, необязательно, замещается одним или несколькими галогенами,

-CF₃, -CN, -COOH, -OH, -NH₂, C₁₋₆-алкилсложноэфирными группами, -SH, -NHR⁴, -NR⁴R⁵, фенилом или феноксигруппой, Y представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 атомов N, O или S, или их сочетание, и упомянутая гетероциклическая группа является, необязательно, замещенной у атома (атомов) углерода или у атома (атомов) азота линейным или разветвленным C₁₋₆-алкилом, фенилом или бензилом, или атом углерода в гетероциклической группе вместе с атомом кислорода образует карбонильную группу, или упомянутая гетероциклическая группа, необязательно, конденсируется с фенильной группой, и

G выбирают из числа следующих азабициклических колец



или



при этом тиадiazольное или оксадiazольное кольцо может быть присоединено к любому атому углерода азабициклического кольца R¹ и R² могут присутствовать в любом положении, включая точку присоединения тиадiazольного или оксадiazольного кольца, и представляют собой, независимо, водород, линейный или разветвленный C₁₋₅-алкил, линейный или разветвленный C₂₋₅-алкил, линейный или разветвленный C₂₋₅-алкинил, линейную или разветвленную C₁₋₁₀-алкоксигруппу, линейный или разветвленный C₁₋₅-алкил, замещенный -OH, COOH, галогеном, -NH₂ или карбоксигруппой, R³ представляет собой H, линейный или разветвленный C₁₋₅-алкил, линейный или разветвленный C₂₋₅-алкил или линейный или разветвленный C₂₋₅-алкинил, n равен 0, 1 или 2, m равен 0, 1 или 2, p равен 0, 1 или 2, q равен 1 или 2, и _____ представляет собой простую или двойную связь, или его фармацевтически приемлемой соли

Используемый здесь термин "пациент" включает любое млекопитающее, которое могло бы получить пользу от лечения при шизофренических состояниях. Этот термин относится, в частности, к пациенту-человеку, но не предназначается для такого рода ограничения.

Тиадiazольные и оксадiazольные соединения, применяемые в способе, заявляемом в настоящей заявке, раскрыты и заявлены в PCT/DK91/00236. Известно, что тиадiazольные и оксадiazольные производные являются холинэргическими мускариновыми средствами, полезными при лечении пресенильного и сенильного слабоумия. Полагают, что эти соединения пригодны для лечения болезни Альцгеймера, глаукомы и болезненных состояний. В других работах полагают, что тиадiazольные соединения могут быть пригодны-

ми для лечения заболеваний, клинические проявления которых обусловлены холинэргической недостаточностью /заявка на Европейский патент 307142/. К таким заболеваниям относятся хорез Гентингтона, поздняя дискинезия, гиперкинезия, маниакальный синдром и синдром Туретта /Tourette/.

Кроме того, тиadiaзольные и оксадиазольные производные, применяемые в способе настоящего изобретения, проявляют существенную активность при испытаниях по модели условно-рефлекторного избегания. Испытания по модели условно-рефлекторного избегания являются признанным показателем пригодности соединений для лечения шизофрении и шизофренических состояний.

Полагают, что шизофренические состояния связаны с избытком дофамина. Поэтому Заявитель особенно удивило наблюдение, что тиadiaзольные и оксадиазольные соединения, применяемые в способе настоящего изобретения, обладают низкой аффинностью к допаминным рецепторам. Нет селективного средства для мускариновых рецепторов, принятого клиницистами или разрешающими органами для применения при лечении шизофрении. Таким образом, настоящий способ является приятным и неожиданным открытием, которое может удовлетворить давнее стремление к лечению шизофрении и шизофренических состояний.

Способ настоящего изобретения использует обнаруженные тиadiaзольные и оксадиазольные соединения для лечения шизофрении и шизофренических состояний. Эта активность показана на моделях с применением полностью определенных процедур. Например, соединения оценивают по модели условно-рефлекторного избегания - стандартному поведенческому тесту для предсказания антипсихотической активности. Davidson A B и Weidley E, *Differential Effects of Neuroleptic and other Psychotropic Agents on Acquisition of Avoidance in Rats*, 18 *Life Sci* 1279-1284 (1976). Кроме того, соединения по настоящему способу, как обнаружено, обладают благоприятным профилем активности в ряде испытаний на связывание *in vitro*, предназначенных для измерения степени связывания с нервными рецепторами.

Соединения имеют уровень IC_{50} менее 1 мкМ в испытаниях на связывание 3H -оксотреморина-М, что указывает, что соединения имеют мускариновую аффинность.

Этот профиль активности в испытаниях рецепторного связывания *in vitro*, подобно тому, что наблюдается в поведенческих тестах, будет указывать, что соединения являются эффективными при лечении психотических состояний, но вероятность индуцирования экстрапирамидных побочных действий меньше.

Условно-рефлекторное избегание на крысах
Введение

Одним из основных фармакологических свойств используемых в настоящее время для животных клинических антипсихотических лекарственных препаратов является их способность блокировать реакцию условно-рефлекторного избегания /Cook and Davidson, 1978, Davidson and Weidley, 1976/.

Существует превосходная корреляция между их активностью и действенностью в тесте на условно-рефлекторное избегание и их клинической эффективностью и активностью в качестве антипсихотических лекарственных препаратов /Cruse et al, 1976/.

В тесте условно-рефлекторного избегания животные учатся отвечать на условный раздражитель, чтобы избежать ощущения легкого шока. Реакция в продолжение условного раздражения выражается в реакции избегания, реакция в продолжение шока выражается в реакции спасения, реакционная недостаточность представляет собой явление, когда животное не может реагировать в продолжение либо условного раздражения, либо шокового воздействия, и указывает на двигательную недостаточность. Животные быстро учатся избегать 99% случаев. Антипсихотические лекарственные препараты уменьшают процент реакций избегания без влияния на способность животных реагировать, так как животные выполняют реакции выделения. Процент невыполнения реакций считается мерой двигательной недостаточности.

Процедура

Крысам приходится нажимать на рычаг в экспериментальной камере, чтобы избежать удара по стопе или истечь в ответ на него. Каждый эксперимент состоит из 50 опытов. Во время каждого опыта камеру освещают и подают тональный сигнал [tone] максимум в течение 10 сек. Реакция на тональный сигнал сразу прекращает подачу сигнала и выключает освещение клетки, оканчивая опыт. При отсутствии реакции на один тональный сигнал подают тональный сигнал в сочетании с электрошоком стоп /2,0 мА/ в течение, максимум, 10 сек. Реакция на шок сразу прекращает шоковое воздействие, подачу тонального сигнала и выключает освещение, заканчивая опыт.

Для проверки лекарственного препарата дозу 3,0 мг/кг вводят подкожно за 30 мин до начала экспериментов. Лекарственный препарат считается активным, если он снижает % реагирования избеганием по крайней мере на 50%, не давая при этом отсутствия реакции более 50%. Затем для активных лекарственных препаратов можно определить кривую доза - эффект.

Ссылки

Cook L and Davidson, A B, *Behavioral pharmacology. Animal models involving aversive control of behavior*. B *Psychopharmacology, A Generation of Progress*, ed by M A Lipton, A DiMascio and K Killam, pp 563-567, Raven Press, New York, 1978. Davidson, A B and Weidley, E. *Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats*. *Life Sci* 18 1279-1284, 1976. Creese I, Burt, D R and Snyder, S H. *Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological properties of antischizophrenic drugs*. *Science (Wash DC)* 192 481-483, 1976.

Аффинность соединений для мускариновых рецепторов определяют, используя неселективный агонист-лиганд 3H -оксотреморин-М. Birdsall N J M, Hulme E C, and Burgen A S V, "The Character of Muscarinic Receptors in Different Regions of the Rat Brain", 207 *Proc Roy Soc 1 (London, Series B)*, 1980.

Результаты таких испытаний приводятся ниже в табл. 1. Для определения аффинности соединения к мускариновым рецепторам каждое соединение проверяют по следующей методике.

Для каждого связывания *in vitro* самцов крыс Sprague-Dawley /Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN/, каждый из которых весит 100-150 г, умерщвляют декапитацией. Быстро удаляют головной мозг, и из головного мозга иссекают кору головного мозга. Ткани коры головного мозга гомогенизируют в 10 объемах 0,32 М сахарозы, и гомогенизируют их в течение 10 минут при 1000 x g. Супернатант центрифугируют при 12000 x g в течение 10 минут, и получающийся в результате осадок в пробирке ресуспендируют в 20 мМ трис-Cl, pH 7,4. Ресуспендированный осадок снова центрифугируют при 50000 x g в течение 10 минут. Получающийся в результате гомогенат сначала инкубируют в течение 10 минут при 25°C, и снова центрифугируют в течение 10 минут при 50000 x g. Осадок в пробирке снова ресуспендируют из расчета 1 г осадка на 3 мл буфера, и замораживают до использования при -80°C.

Ингибирование связывания ^3H -оксотреморина-М с мускариновыми рецепторами определяют путем смешения соединения примера, 3 нМ ^3H -ок-

сотреморина-М /примерно 87 Ки/ммоль, New England Nuclear, Boston, MA/ и эквивалента - до 10 мг влажной массы - церебральных кортикальных мембран, что представляет примерно 100 мкг кортикального мембранного белка, в общем объеме 1 мл 20 нМ трис-Cl-буфера, pH 7,4, содержащего 1 мМ MnCl_2 . Вышеупомянутую смесь гомогенатов инкубируют в течение 15 минут при 25°C, и затем гомогенаты фильтруют через стеклянные фильтры Whatman, GF/C/ под вакуумом. Фильтры промывают (3 раза по 2 мл) холодным трис-Cl-буфером и помещают в сцинтилляционные пробирки, содержащие 10 мл сцинтилляционной жидкости / Ready Protein+, Beckman, Fullerton, CA/. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяют жидкостной сцинтилляционной спектрометрией. Неспецифическое связывание определяют, используя 1 мкМ атропин. Концентрацию соединения, требуемую для ингибирования специфического связывания на 50% IC_{50} , определяют, используя вычисления со стандартизованной машинной поддержкой De Lean, A, et al. Am J PHYSIOL 235 (1978).

Результаты, полученные при испытаниях некоторых соединений настоящего изобретения, будут очевидны из представленной ниже табл. 1.

Таблица 1

№ соединения	Ингибиров. ^3H -Охо (нМ)	Условно-рефлекторное избегание % реакции избегания
9	2,1	65
46	1,6	30
11	6	11
13	1,9	18
52	1,8	63
53	0,9	41
19	1,2	73
29	1,2	29
30	0,4	32
31	1,8	1
32	1,3	46
58	0,8	41
59	1,0	12
56	0,4	6
74	1,4	22
76	7,7	28
77	2,7	85
82	1,3	24
133	1,3	1
102	4,5	3
103	2,7	51
104	2,6	24
131	2,8	53

Продолжение табл. 1

№ соединения	Ингибиров. ³ H-Охо (нМ)	Условно-рефлекторное избегание % реакции избегания
106	2,8	55
107	1,0	52
111	1,0	8
112	0,6	2
113	0,8	19
114	0,45	39
119	0,9	29
120	0,9	27
121	1,0	12
122	2,1	1
130	1,8	43
157	10	12
158	10	47
167	0 76	56

Соединения, используемые в этом способе, являются эффективными в широком интервале доз. Например, при лечении взрослых людей могут использоваться дозы от 0,05 до 100 мг, предпочтительно - от 0,1 до 100 мг, в сутки. Наиболее предпочтительные дозы составляют от 10 мг до 70 мг в сутки. При выборе режима для пациентов, страдающих от психотических заболеваний, часто приходится начинать с дозы от 30 до 70 мг в сутки, и когда состояние находится под контролем, дозу снижают до 1-10 мг в сутки. Точная доза будет зависеть от способа введения, формы введения, субъекта, которого необходимо лечить, от массы его тела, и представлений и опыта лечащего врача или ветеринара.

Способ введения может представлять собой любой способ, при котором активное соединение эффективно транспортируется в соответствующую или желательную область действия, т.е. пероральным или парентеральным, например, ректальным, трансдермальным, подкожным, внутривенным, внутримышечным или интраназальным способом, причем предпочтительным является пероральный способ введения.

Типичные композиции включают в себя соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, соединенные с фармацевтически приемлемым носителем. При приготовлении композиций могут быть использованы обычные технические приемы для приготовления фармацевтических композиций. Например, активное соединение будет смешиваться с носителем или разбавляться носителем, или его заключают в носитель, который может находиться в форме ампулы, капсулы, пузырька, бумаги или иной емкости. Когда носитель служит в качестве разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как растворитель, эксципиент или среда для активного соединения. Активное соединение может быть адсорбировано на гранульном твердом контейнере, например, в пузырь-

ке /Sachet/. Отдельными примерами подходящих носителей являются вода, солевой раствор, спирты, полиэтиленгликоли, полигидроксизтоксилированное касторовое масло, желатин, лактоза, амилоза, стеарат магния, тальк, кремниевая кислота, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, пентаэритритовые эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон.

Примерами подходящих солей для применения в настоящем способе являются соли присоединения неорганических и органических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты, ацетаты, фумараты, малеаты, цитраты, лактаты, тартраты, оксалаты, или подобные фармацевтически приемлемые соли присоединения неорганических или органических кислот. Особенно предпочтительные соли включают тартраты, оксалаты и гидрохлориды.

Фармацевтические препараты могут быть стерилизованы и смешаны, если желательно, с добавочными средствами, эмульгаторами, солью для воздействия на осмотическое давление, буферами и/или окрашивающими веществами, и т.п., которые не реагируют вредным образом с активными соединениями.

Для парентерального применения особенно подходящими являются растворы для инъекций или суспензии, и предпочтительны водные растворы с активным соединением, растворенным в полигидроксильном касторовом масле.

Таблетки, драже или капсулы, содержащие тальк и/или углеводный носитель или связующее, или подобные вещества, являются особенно пригодными для перорального введения. Предпочтительные носители для таблеток, драже или капсул включают лактозу, кукурузный крахмал и/или картофельный крахмал. В случаях, когда может быть использован подслащенный носитель, могут использоваться сироп или эликсир.

Как правило, соединения отпускают в унифицированной форме, содержащей от 1 до 100 мг

в фармацевтически приемлемом носителе на единичную дозу

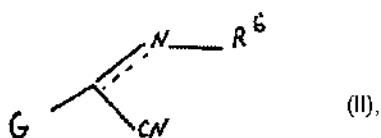
Типичная таблетка, подходящая для применения в настоящем способе, может быть изготовлена обычными техническими приемами таблетирования, и она содержит следующие ингредиенты

- активное соединение	5,0 мг
- лактоза	67,8 мг Ph bur
- авицел®	31,4 мг
- амберлит®	1,0 мг
- стеарат магния	0,25 мг Ph bur

Соединения, используемые в способе настоящего изобретения, могут быть получены обычными известными химическими методами. Большинство соединений может быть получено с использованием способов, изложенных в PCT/DK91/00236, которая включена в настоящее в качестве ссылки. Следующее далее описание предназначается для иллюстрации возможных путей синтеза для получения соединений, применяемых в настоящем способе.

Соединения могут быть получены посредством

a/ введения во взаимодействие соединения формулы II

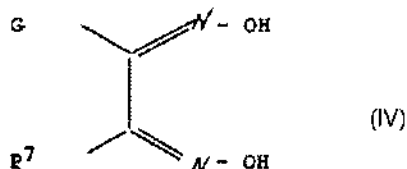


в которой S имеет установленные выше значения, N представляет собой NH или N, и R⁶ представляет собой H, OH или O-алкил, с S₂Cl₂ с образованием соединения формулы III

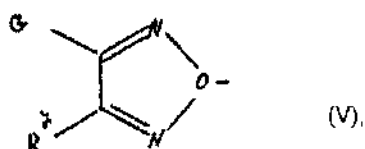


где G имеет установленные выше значения, последующее замещение Cl подходящим нуклеофилом дает соединения формулы I, в котором X представляет собой S, или

b/ дегидратирования соединения формулы 1Y



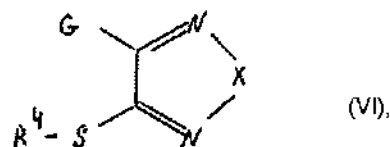
где G имеет установленные выше значения, и R⁷ представляет собой алкил, аминогруппу, галоген, алкоксигруппу или алкилтиогруппу, с образованием соединения формулы V



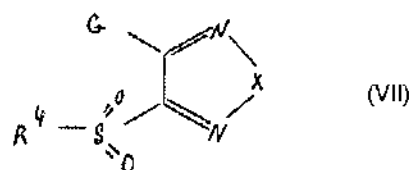
где G и R⁷ имеют установленные выше значения, или

c/ когда R⁷ в формуле V представляет собой аминогруппу, аминогруппа может быть замещена хлором по известным методикам, и последующее замещение Cl подходящим нуклеофилом дает соединение формулы 1, в котором X представляет собой O, или

d/ окисления соединения формулы VI



в которой G, R⁴ и X имеют установленные выше значения, стандартными способами с образованием соединения формулы VII



и последующего замещения -SO₂-R⁴ соответствующим нуклеофилом с образованием соединения формулы 1

Следует понимать, что изобретение распространяется на каждую стереоизомерную форму соединений формулы 1, как и на рацематы

Следующие далее примеры включают более конкретное описание получения соединений, применяемых в способе по настоящему изобретению. Примеры не предназначены для ограничения каким-либо образом настоящего изобретения, и не должны истолковываться как ограничивающие

Пример 1

A Этил-(1-азабицикло[2,2,2]октан-3-илиден)цианоацетат

Раствор 3-хинуclidона /75 г, 0,6 моль/, ацетата аммония /2,3 г, 30 ммоль/, уксусной кислоты /3,75 мл/ и этилцианоацетата /67,8 г, 0,6 моль/ в толуоле /400 мл/ кипятят с обратным холодильником, при наличии водоотделителя, в течение 18 час. Добавляют воду /100 мл/ и NaOH, и смесь несколько раз экстрагируют эфиром. Органические фазы сушат и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент EtOAc/MeOH (2/1)/ и получают 73 г названного в заголовке соединения

B Этил-(1-азабицикло[2,2,2]октан-3-ил)цианоацетат

Раствор этил(1-азабицикло[2,2,2]октан-3-илиден)цианоацетата /73 г, 0,33 моль/ в абсолютном этаноле /1 л/ обрабатывают 10% палладием-на-угле /10 г/ и водородом в аппарате для встряхивания Парра при 140 Па /20 ф/д²/ в течение 5 час. Фильтрация и упаривание дают желаемый продукт с выходом 68 г

C (1-Азабицикло[2,2,2]октан-3-ил)гидроксииминоацетонитрил

Этил-(1-азабицикло[2,2,2]октан-3-ил)цианоацетат /10 г, 45 ммоль/ добавляют к раствору нат-

рия /1,04 г, 45 ммоль/ в абсолютном этаноле /60 мл/. Смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, и добавляют изоамилнитрил /7,9 мл, 60 ммоль/. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 час при 60°C. Упаривание реакционной смеси дает сырое названное в заголовке соединение, которое используют без дальнейшей очистки.

Д 3-Хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]-октан-оксалат

К раствору сырого (1-азабицикло[2,2,2]октан-3-ил)-гидроксииминацетонитрила /макс, 45 ммоль/ в ДМФА /60 мл/ постепенно добавляют раствор S_2Cl_2 /10,85 мл, 135 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ при 0°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 час. Затем к охлаждаемой льдом реакционной смеси добавляют воду и 50% NaOH, и экстрагируют смесь эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент EtOAc/MeOH (2/1)/, и получают свободное основание названного в заголовке соединения с выходом 1,04 г. Кристаллизация с щавелевой кислотой из ацетона дает продукт, чистый для анализа /соединение 1/ Т пл 137-139°C.

Пример 2

3-(3-Хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-3-гидрокси-1-азабицикло-[2,2,2]октан-оксалат

Раствор 3-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана /250 мг, 0,95 ммоль/ в этаноле /25 мл/ обрабатывают муравьиной кислотой /750 мкл, 20 ммоль/, триэтиламинном /4,2 мл, 30 ммоль/ и 10% палладием-на-угле в течение 18 час при 60°C. После фильтрации и упаривания к остатку добавляют воду и K_2CO_3 , и смесь экстрагируют эфиром. Высушенные эфирные фазы упаривают, и остаток очищают колоночной хроматографией /элюент EtOAc/MeOH (2/1)/. Кристаллизация в виде оксалата из ацетона дает названное в заголовке соединение с выходом 150 мг /соединение 2/ Т пл 241-242°C.

Пример 3

3-Метокси-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октан-оксалат и 3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]окт-2-ен-оксалат

Раствор 3-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /500 мг, 1,9 ммоль/ и метоксида натрия /20 ммоль/ в метаноле /20 мл/ перемешивают в течение 48 час при 60°C. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют эфиром. Объединенные органические фазы сушат и упаривают. Два продукта разделяют колоночной хроматографией /элюент EtOAc/MeOH (2/1)/. Кристаллизация диметоксисоединения в виде оксалата из ацетона дает 200 мг вещества /соединение 3/ Т пл 113-117°C. Монометоксиоксалат выделяют с выходом 60 мг /соединение 4/ Т пл 143-145°C.

Пример 4

Оксалат 3-(3-гексипокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]окт-2-ена, оксалат 3-гексипокси-3-(3-гексипокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана и оксалат 3-(3-гексипокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-3-гидрокси-1-азабицикло-[2,2,2]октана

Растворяют 50% дисперсию гидрида натрия /960 мг, 20 ммоль/ в 1-гексаноле, и добавляют 3-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /500 мг, 1,9 ммоль/. Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 18 час и упаривают. Остаток растворяют в воде, и раствор экстрагируют эфиром. Высушенные эфирные экстракты упаривают, и продукты разделяют колоночной хроматографией /элюент EtOAc/MeOH (2/1)/. Первые фракции содержат элиминированный продукт, который, после кристаллизации с щавелевой кислотой, собирают с выходом 70 мг /соединение 5/ Т пл 135-137°C.

Следующие фракции содержат дигексипоксид аналог которого получают 70 мг в виде оксалата /соединение 6/ Т пл 84-85°C.

Последние фракции дают гидрокси-гексипоксисоединение с выходом 100 мг в виде оксалата /соединение 7/ Т пл 145-147°C.

Пример 5

3-(3-Хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октан-оксалат

Гидрирование в течение 48 час 3-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана /15,2 г, 66 ммоль/ в этаноле /500 мл/ при 210 Па /30 ф/д²/ в присутствии 10% палладия-на-угле /2,0 г/ дает, после фильтрации и упаривания, хлористоводородную соль нужного продукта с количественным выходом. Кристаллизация образца с щавелевой кислотой из смеси метанола с ацетоном и эфиром дает названное в заголовке соединение /соединение 8/ Т пл 207-209°C.

Пример 6

Фумарат 3-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана

Растворяют натрий /200 мг, 8,7 ммоль/ в этаноле /30 мл/, и добавляют 3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октан /300 мг, 1,3 ммоль/. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 час. Добавляют воду, и реакционную смесь экстрагируют эфиром. Высушенные и профильтрованные эфирные экстракты упаривают, и получают свободное основание. Кристаллизация в виде фумарата и изопропанола/эфира дает названное в заголовке соединение с выходом 210 мг /соединение 9/ Т пл 128-131°C.

Пример 7.

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 6, используя соответствующие спирты.

3-(3-Пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октан-фумарат /соединение 10/ Т пл 64-67°C.

Оксалат 3-(3-бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана /соединение 48/ Т пл 159-160°C.

Пример 8.

Фумарат 3-(3-гексипокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана

Растворяют 50% дисперсию гидрида натрия /230 мг, 5 ммоль/ в 1-гексаноле /25 мл/, и добавляют 3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октан /250 мг, 1,1 ммоль/. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 8 час и при комнатной температуре в течение 18 час. После упаривания к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные экстрак-

ты сушат и упаривают. Кристаллизация с фумаровой кислотой из изопропанола/эфира дает названное в заголовке соединение с выходом 220 мг /соединение 11/ Т пл 108-109°C

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано выше, используя вместо 1-гексанола соответствующие спирты

Фумарат 3-(3-(5-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана Т пл 107-110°C /Соединение 48/

Фумарат 3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана Т пл 135,5-137,5°C /Соединение 49/

Оксалат 3-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана Т пл 102-104°C /Соединение 50/

Оксалат 3-(3-изопентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана Т пл 135,5-137,5°C /соединение 51/

Пример 9

Фумарат 3-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана

Раствор оксалата 3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана /500 мг, 1,56 ммоль/, моногидрата гидросульфида натрия /463 мг, 6,25 ммоль/ и карбоната калия /1,38 г, 10 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют 1-пентилбромид /755 мг, 5 ммоль/, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Добавляют 1N HCl, и смесь экстрагируют один раз эфиром. К водной фазе добавляют 50% NaOH, и водную фазу экстрагируют эфиром. Эфирную фазу сушат и упаривают. Кристаллизация остатка с фумаровой кислотой из изопропанола/эфира дает названное в заголовке соединение с выходом 380 г /соединение 12/, т пл 138-139°C

Пример 10

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 9, используя соответствующие алкилгалогениды

Фумарат 3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана /соединение 13/, Т пл 85-87°C

Фумарат 3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана /соединение 14/ Т пл 138-139°C

Фумарат 3-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2] октана /соединение 44/, Т пл 123-124°C

Оксалат 3-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 45/ Т пл 200°C, разлож

Оксалат 3-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана Т пл 194-195°C /соединение 52/

Оксалат 3-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана, т пл 206,5-208°C /соединение 53/

Фумарат 3-(3-гептил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2] октана Т пл 130-132°C /соединение 54/

Пример 11

А Этил-(1-азабицикло[3,2,1]октан-6-илиден) цианоацетат

Раствор 1-азабицикло [3,2,1]октан-6-она /41,25 г, 0,33 моль/, уксусной кислоты /2 мл/, ацетата аммония /1,25 г/ и этилцианоацетата /37 г, 0,33 моль/ в толуоле /500 мл/ кипятят с обратным холодильником, при наличии ловушки Дина-Старка, в течение 40 час. Толуюльную фазу экстрагируют 3 x 200 мл 5 M раствором HCl. Водную фазу подщелачивают 28% раствором гидроксида аммония, и экстрагируют эфиром /4 x 200 мл/. Органические фазы сушат над сульфатом магния и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1)/, и получают 41 г названного в заголовке соединения

В Этил-(1-азабицикло[3,2,1]октан-6-ил)цианоацетат

Раствор этил-(1-азабицикло [3,2,1]октан-6-илиден) цианоацетата /41 г, 0,19 моль/ в абс этаноле /500 мл/ обрабатывают 10% палладием-на-угле /5 г/ и водородом в аппарате для встряхивания Парра при 210 Па /30 ф/д²/ в течение 5 час. Фильтрация и упаривание дают названное в заголовке соединение с выходом 36 г

С (1-Азабицикло [3,2,1]октан-6-ил) гидроксиминоацетонитрил

Этил-(1-азабицикло[3,2,1]октан-6-ил) цианоацетат /36 г, 0,16 моль/ в абс этаноле /100 мл/ добавляют к раствору натрия /4 г, 0,21 моль/ в абс этаноле /100 мл/. Через 0,5 часа добавляют изоамилнитрил /25 мл, 0,19 моль/, и смесь нагревают при 50°C в течение 4 час. Упаривание реакционной смеси дает сырую натриевую соль названного в заголовке соединения, которую используют без дальнейшей очистки

Д 6-Хлор-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3,2,1]октан

Раствор сырого (1-азабицикло [3,2,1]октан-6-ил) гидроксиминоацетонитрила /макс 0,16 моль/ в ДМФА /150 мл/ добавляют к раствору S_2Cl_2 /50 мл, 0,88 моль/ в ДМФА /100 мл/ при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, и добавляют ледяную воду /500 мл/. Смесь фильтруют, и остаток на фильтре промывают 1 M HCl /3 x 100 мл/. Водный раствор экстрагируют эфиром /2 x 200 мл/, затем подщелачивают 28% раствором гидроксида аммония и экстрагируют эфиром /4 x 200 мл/. Объемные эфирные экстракты последней экстракции сушат и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1)/, и получают названное в заголовке соединение с выходом 11 г в виде смеси эндо- и экзоформы

Пример 12

Исходя из 1-азабицикло [2,2,1]гептан-3-она, таким же образом, как описано в примере 11, получают соединение 3-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,1]-гептан

Пример 13

Экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1]октан и эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3,2,1]-октан-оксалат

Раствор эндо/экзо-6-хлор-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3,2,1]октана /1,3 г, 5 ммоль/ в абс этаноле /100 мл/ обрабатывают 10% палладием-на-угле /300 мг/ в аппарате для встряхивания Парра при 140 Па /20 ф/д²/ в течение 4 час. Раствор фильтруют и упаривают. Остаток

очищают колоночной хроматографией с CH_2Cl_2 /MeOH/ТЭА (9 1 0,25) Первая фракция содержит экзо-соединение, которое, после кристаллизации с щавелевой кислотой в ацетоне, собирают с выходом 150 мг /соединение 15/ Т пл 148-149°C Следующие фракции содержат эндо-соединение, которое, после кристаллизации с щавелевой кислотой из ацетона, собирают с выходом 600 мг /соединение 16/ Т пл 195-197°C

Пример 14

Эндо-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-азабицикло[3 2 1]-октан-оксалат

К раствору эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /229 мг, 1,0 ммоль/ в ДМФА /10 мл/ добавляют моногидрат гидросульфид натрия /230 мг, 3,1 ммоль/ Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа Добавляют карбонат калия /1 38 г, 10 ммоль/ и 1-гексилбромид /335 мг, 2,5 ммоль/, и смесь перемешивают в течение 1 часа Добавляют 1N раствор HCl, и смесь экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/ Водный раствор подщелачивают 28% NH_3 и экстрагируют метиленхлоридом /3 x 100 мл/ Метиленхлоридную фазу сушат и упаривают Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент CH_2Cl_2 /MeOH (9 1)/ Кристаллизация чистого основания с щавелевой кислотой из ацетона дает названное в заголовке соединение с выходом 100 мг /соединение 17/ Т пл 137-139°C

Пример 15

Перечисленные далее соединения получают точно таким же способом, как описано в примере 14, используя соответствующие алкилбромиды

Эндо-6-(3-(5-гексенитио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан-оксалат /соединение 18/ Т пл 113-114°C,

Эндо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 24/ Т пл 123-124°C

Эндо-6-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 25/ Т пл 150-151°C

Эндо-6-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 26/ Т пл 137-138°C

Эндо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октан-оксалат /соединение 27/ Т пл 127-129°C

Эндо-6-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октан-оксалат /соединение 28/ Т пл 159-161°C

Эндо-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 57/ Т пл 132-134°C

Пример 16.

Экзо-6-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]-октан-оксалат и эндо-6-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октан-оксалат

К раствору натрия /230 г, 10 ммоль/ в абс этаноле /20 мл/ добавляют эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октан /229 мг, 1 ммоль/ Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 12 час и упаривают Добавляют воду /100 мл/, и смесь экстрагируют метиленхлоридом /4 x 50 мл/ Органические фазы сушат и упари-

вают Остаток очищают колоночной хроматографией, элюент - CH_2Cl_2 /MeOH/ТЭА (9 1 0,25) Первые фракции содержат экзо-соединение, которое, после кристаллизации с щавелевой кислотой в ацетоне, собирают в количестве 50 мг/соединение 19/ Т пл 110-112°C Следующие фракции содержат эндо-соединение, которое, после кристаллизации с щавелевой кислотой в ацетоне, собирают в количестве 20 мг /соединение 20/ Т пл 127-129°C

Пример 17

Экзо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]-гептан-оксалат и эндо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1]гептан-оксалат

Раствор эндо/экзо-3-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]гептана /0,5 г, 2 ммоль/ в абс этаноле /100 мл/ обрабатывают 10% палладием-на-угле в аппарате Парра для встряхивания при 140 Па /20 ф/д²/ в течение 4 час Раствор фильтруют и упаривают Остаток очищают колоночной хроматографией, элюент - CH_2Cl_2 /MeOH (9 1) Первые фракции содержат экзо-соединение, которое, после кристаллизации с щавелевой кислотой из ацетона/эфира, собирают в количестве 50 мг /соединение 21/ Т пл 138-140°C Последующие фракции содержат эндо-соединение, которое, после кристаллизации с щавелевой кислотой из ацетона, собирают в количестве 450 мг /соединение 22/ Т пл 118-121°C

Пример 18

Эдо-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]-гептан-оксалат

К раствору натрия /110 мг, 5 ммоль/ в метаноле /20 мл/ добавляют эндо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептана /110 мг, 0,5 ммоль/ Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 60 час и упаривают Добавляют воду /50 мл/ Органические фазы сушат и упаривают Остаток очищают колоночной хроматографией, элюент - CH_2Cl_2 / MeOH (9 1) Кристаллизация свободного основания с щавелевой кислотой из ацетона/эфира дает названное в заголовке соединение с выходом 40 мг/соединение 23/ Т пл 104-106°C

Пример 19

Экзо-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октан-оксалат

К раствору экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /229 мг, 1,0 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ добавляют моногидрат гидросульфид натрия /230 мг, 3,0 ммоль/ Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа Добавляют карбонат калия /1 38 г, 10 ммоль/ и 1-гексилбромид /335 мг, 2,5 ммоль/, и смесь перемешивают в течение 1 часа Добавляют 1N раствор HCl, и смесь экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/ Водный раствор подщелачивают 28% раствором NH_3 и экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/ Эфирные фазы сушат и упаривают Остаток кристаллизуют в виде соли-оксалата из ацетона/эфира с выходом 200 мг /соединение 29/ Т пл 118-119°C

Пример 20

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 19, используя соответствующие алкилбромиды

Экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 30/ Т пл 143-145°C

Экзо-6-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 31/ Т пл 117-118°C

Экзо-6-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 32/ Т пл 159-160°C Экзо-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1]октан-оксалат /соединение 58/ Т пл 173-174°C

Пример 21

Эндо-3-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]-гептан-фумарат

К раствору эндо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1]гептана /215 мг, 1,0 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ добавляют моногидрат гидросульфида натрия /230 мг, 3,0 ммоль/, Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют карбонат калия /1,38 г, 10 ммоль/ и 1-пентилбромид /0,45 г, 3 ммоль/, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Добавляют 1 М раствор соляной кислоты /100 мл/, и смесь экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/. Водный раствор подщелачивают 28% раствором NH_3 и экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/. Эфирную фазу сушат и упаривают. Остаток кристаллизуют в виде фумарата из MeOH /эфира с выходом 250 мг /соединение 33/ Т пл 120-122°C

Пример 22

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 21, используя соответствующие алкилбромиды

Эндо-3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептан-фумарат /соединение 34/ Т пл 127-129°C

Эндо-3-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1]гептан-оксалат /соединение 35/ Т пл 119-120°C

Эндо-3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептан-фумарат /соединение 36/ Т пл 106-108°C

Эндо-3-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептан-оксалат /соединение 37/ Т пл 169-170°C

Пример 23

Экзо-3-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1] гептан-оксалат

К раствору экзо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептана /215 мг, 1,0 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ добавляют моногидрат гидросульфида натрия /230 мг, 3,0 ммоль/. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют карбонат калия /1,38 г, 10 ммоль/ и 1-пентилбромид /0,45 г, 3 ммоль/, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Добавляют 1 М раствор соляной кислоты, и смесь экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/. Водный раствор подщелачивают 28% раствором NH_3 и экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/. Эфирную фазу сушат и упаривают. Остаток кристаллизуют в виде оксалата из MeOH /эфира с выходом 250 мг /соединение 38/ Т пл 120-122°C

Пример 24

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 23, используя соответствующие алкилбромиды

Экзо-3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептан-оксалат /соединение 39/ Т пл 102-103°C

Экзо-3-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептан-оксалат /соединение 40/ Т пл 132-133°C

Экзо-3-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]гептан-оксалат /соединение 41/ Т пл 126-127°C

Экзо-3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептан-оксалат /соединение 42/ Т пл 188-189°C

Пример 25

А 8-Этоксикарбонил-3-хлор-2-формил-8-азабицикло[3 2 1]окт-2-ен

К раствору сухого ДМФА /45 г, 0,6 моль/ в сухом CH_2Cl_2 /150 мл/ добавляют POCl_3 /75 мг, 0,5 ммоль/ при 0-10°C. Добавляют 8-этоксикарбонил-8-азабицикло[3 2 1]октан-3-он /57 г, 0,29 ммоль/, растворенный в сухом CH_2Cl_2 /60 мл/. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляют ее в ледяную воду /1000 мл/. Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 /2 x 200 мл/. Объединенные CH_2Cl_2 - экстракты промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и водой, сушат и упаривают, получают 70 г названного в заголовке соединения, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки

В 8-Этоксикарбонил-3-хлор-2-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-8-азабицикло [3 2 1]окт-2-ен

Цианид калия /8,5 г, 0,13 ммоль/ и хлорид аммония /6,4 г, 0,12 ммоль/ растворяют в минимальном количестве воды. Добавляют 8-этоксикарбонил-3-хлор-2-формил-8-азабицикло[3 2 1] окт-2-ен /23 г, 0,1 ммоль/, растворенный в ДМФА /25 мл/. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 суток, затем добавляют 5N раствор соляной кислоты /200 мл/. Водную фазу экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/, затем подщелачивают 28% раствором NH_3 и экстрагируют эфиром /4 x 100 мл/. Эфирные фазы от последней экстракции сушат, упаривают и растворяют в ДМФА /50 мл/. Этот раствор добавляют к однохлористой сере /16,8 г, 0,12 ммоль/ в ДМФА /50 мл/. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, и выливают ее в воду со льдом. Водную фазу экстрагируют эфиром /3 x 100 мл/. Объединенные эфирные фазы сушат и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент CH_2Cl_2 / Выход продукта 3,2 г в виде масла

Пример 26

Оксалат 3-хлор-2-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-8-азабицикло-[3 2 1]окт-2-ена

К раствору натрия /230 мг, 10 ммоль/ в абс этаноле /50 мл/ добавляют 8-этоксикарбонил-3-хлор-2-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-8-азабицикло[3 2 1] окт-2-ен /670 мг, 2 ммоль/. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, упаривают и добавляют конц HCl /40 мл/. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 суток, упаривают и подщелачивают 28% раствором NH_3 . Водный раствор экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/. Объединенные эфирные экстракты сушат и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1)/ Кристаллизация свободного основания с щавелевой кислотой в ацетоне дает названное в заголовке соединение с выходом 110 мг /соединение 43/ Т пл 178-180°C

Пример 27

Оксалат 3-хлор-2-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-8-азабицикло-[3 2 1]окт-2-ена

К раствору 8-этоксикарбонил-3-хлор-2-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-8-азабицикло-[3 2 1]окт-2-ена /17 г, 5 ммоль/ в сухом толуоле /50 мл/ добавляют AlCl_3 /2,6 г, 20 ммоль/ Реакционную смесь медленно нагревают до 80°C и выдерживают при этой температуре в течение 10 мин После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают на лед и подщелачивают 50% раствором NaOH Водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 /3 x 100 мл/ Объединенные органические экстракты сушат над MgSO_4 и упаривают Остаток кристаллизуют в виде соли оксалата - из ацетона, и получают названное в заголовке соединение Выход 1,6 г /соединение 47/ Т пл 184-195°C

Пример 28

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 16, используя соответствующие спирты

Экзо-6-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октан-оксалат /соединение 59/ Т пл 122-123°C

Эндо-6-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октан-оксалат /соединение 60/ Т пл 124-125°C

Пример 29

A 4-Хлор-3-формил-1-азабицикло [3 3 1]нон-2-ен

К ДМФА /50 мл, 0,68 моль/ постепенно, в течение 1 часа, при 0°C добавляют POCl_3 /50 мл, 0,54 моль/ Добавляют в один прием гидрохлорид 1-азабицикло [3 3 1]нон-4-она /17,5 г, 0,1 моль/, и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 1 часа После охлаждения реакционную смесь выливают на лед /1000 г/, и реакционную смесь нейтрализуют карбонатом калия Водную фазу экстрагируют эфиром /5 x 200 мл/ Органическую фазу сушат над MgSO_4 и упаривают Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1)/, и получают 17 г названного в заголовке соединения

В Оксалат 4-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 3 1]нон-3-ена

К раствору щавелевой кислоты /9,0 г, 100 ммоль/ в воде /100 мл/ добавляют 4-хлор-3-формил-1-азабицикло [3 3 1]нон-2-ен /17,0 г, 95 ммоль/ Добавляют по каплям цианид калия /8,8 г, 10 ммоль/, растворенный в минимальном количестве воды Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов Выпавшие кристаллы отфильтровывают и суспендируют в воде /EtOH /4 1, 120 мл/ Добавляют хлорид аммония /8,0 г, 100 ммоль/ и гидроксид аммония /28% в воде, 10 мл/, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи Водную фазу экстрагируют метилхлоридом /5 x 100 мл/ Органические фазы сушат над сульфатом магния и упаривают Остаток растворяют в ДМФА /50 мл/, и добавляют по каплям к раствору однохлористой серы /20 мл,

250 ммоль/ в ДМФА /30 мл/ при 0°C Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час, затем добавляют измельченный лед /500 г/ Выпавшую серу отфильтровывают, и фильтрат промывают 1 М раствором соляной кислоты /2 x 100 мл/ Объединенные водные фазы подщелачивают аммиаком /28% раствор в воде/ и экстрагируют эфиром /4 x 200 мл/ Объединенные органические фазы сушат и упаривают Остаток кристаллизуют в виде соли щавелевой кислоты из ацетона/эфира, и получают названное в заголовке соединение Выход 10,8г /соединение 61/ Т пл 149-150°C

Пример 30

Оксалат 4-хлор-3-(3-пропилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]нон-3-ена

К раствору натрия /0,23 г, 10 ммоль/ в н-пропанол /10 мл/ добавляют 4-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]нон-3-ен /0,274 г, 1 ммоль/ Реакционную смесь греют при 60°C в течение 2 час Добавляют соляную кислоту /1 М, 100 мл/, и водную фазу экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/ Водную фазу подщелачивают твердым карбонатом калия и экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/ Объединенные эфирные экстракты сушат над сульфатом магния и упаривают Остаток кристаллизуют в виде оксалата ацетона/эфира, и получают названное в заголовке соединение Выход 180 мг /соединение 62/ Т пл 122-123°C

Пример 31

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 30, используя соответствующие спирты

Оксалат 4-хлор-3-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]нон-3-ена /соединение 63/ Т пл 114-115°C

Оксалат 4-хлор-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]нон-3-ена /соединение 64/ Т пл 103-104°C

Пример 32

Оксалат 4-хлор-3-(1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 3 1]-нон-3-ена

К раствору натрия /0,092 г, 4 ммоль/ в изопропанол /40 мл/ добавляют н-бутилмеркаптан /270 мл, 3 ммоль/ Добавляют 4-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]-нон-3-ен /0,82 г, 3 ммоль/, растворенный в изопропанол /10 мл/, и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре Реакционную смесь упаривают, и добавляют соляную кислоту /1 М, 100 мл/ Водную фазу экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/, подщелачивают твердым карбонатом калия и экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/ Органическую фазу сушат и упаривают Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент этилацетат/, свободное основание кристаллизуют с щавелевой кислотой из ацетона, и получают названное в заголовке соединение Выход 250 мг /соединение 65/ Т пл 175-177°C

Пример 33

(+) - L -Тартрат(-)-3- (3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло [2 2 2]октана

К раствору 3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана /свободное основание соединения 13, пример 10/ /5,5 г, 19,43 ммоль/ в этанол /50 мл/ добавляют раствор (+)-L-винной кислоты /2,9 г, 19,4 ммоль/ в воде /10 мл/

К раствору добавляют эфир /приблизит 200 мл/, и получают несколько мутноватый раствор. Названное в заголовке соединение выпадает в осадок в течение ночи, и кристаллы собирают фильтрацией /3,05 г/. Двукратной перекристаллизацией из этанола /20 мл/ и эфира получают чистый (-)-энантиомер /1,90 г/ /соединение 55/, Тпл 106-108°C [α] свободное основание = 15,80° /C = 4,05, MeOH/

Пример 34

(-) -D-Тартрат (+)-3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана

Маточный раствор от кристаллизации с (+) L-винной кислотой /пример 33/ упаривают, и остаток обрабатывают 50% водным NaOH, и экстрагируют эфиром. Объединенную эфирную фазу сушат и упаривают, получают сырое свободное основание названного в заголовке соединения /2,9 г, 10,2 ммоль/. Остаток растворяют в этаноле /15 мл/, и добавляют раствор (-)-D -винной кислоты /1,54 г, 10,2, ммоль/ в воде /4 мл/. К раствору добавляют эфир, и названное в заголовке соединение выпадает в осадок в течение ночи. Кристаллы собирают фильтрацией, и дважды перекристаллизовывают из этанола/эфира, получают чистый (+)-энантиомер /1,90 г/ /соединение 56/, Тпл 106-108°C [α] /свободное основание/ = +14,94° /C = 4,09 в MeOH/

Пример 35

Фумарат 3-(3-амино-1, 2,5-оксадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]-октана

К раствору сырого (1-азабицикло [2,2,2]октан-3-ил гидроксиминоацетонитрила /10 г, макс 29 ммоль/ /пример 1C/ в метаноле /50 мл/ добавляют метанольный раствор гидроксиламина /получен из NH₂OH ·HCl (4,2 г, 60 ммоль) в метаноле (60 мл)/и натрий (1,38 г, 60 ммоль) в метаноле (60 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 18 час и упаривают, получают сырое амидоксидное производное. Остаток обрабатывают избытком POCl₃ при 45°C в течение 18 час. Добавляют воду и гидроксид натрия до получения щелочного pH, и водную смесь экстрагируют хлороформом. Объединенные органические фазы сушат и упаривают, и получают свободное основание названного в заголовке соединения в виде твердого вещества /выход 570 мг/. Масс-спектр M⁺ 194. Кристаллизация из изопропанола в виде соли - фумарата - дает названное в заголовке соединение /110 мг/ /соединение 66/, Тпл 60-75°C

Пример 36

А 5-Карбоксальдегид-1-азабицикло [3,2,1]октан

К раствору 1-азабицикло [3,2,1] окт-5-ил- N -метил-N-метоксикарбоксамида-/4,0 г, 17,4 ммоль/ в тетрагидрофуране /100 мл/ добавляют по каплям 1-молярный раствор D IBAL /26 мл, 26 ммоль/ при -65°C. Температуру реакционной смеси позволяют подниматься до 0°C в течение 30 мин, и затем снова охлаждают смесь до -65°C. К охлажденной реакционной смеси добавляют водную хлористоводородную кислоту /75 мл, 5N/, и тетрагидрофуран испаряют в вакууме. Водный остаток перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем упаривают. К остатку добавляют воду и карбонат калия, и экстрагируют метиленхлоридом /3 x 300 мл/. Объединенные метиленхло-

ридные экстракты сушат и упаривают, и получают названное в заголовке соединение в виде масла. Выход 2,75 г

В 2-Амино-2- (1-азабицикло [3,2,1] окт-5-ил) ацетонитрил

К раствору цианида калия /1,43 г, 22 ммоль/ в воде /20 мл/ добавляют 5-карбоксальдегид-1-азабицикло [3,2,1] октан /2,75 г, 19,8 ммоль/ в течение 30 мин при 0-10°C. К реакционной смеси при 5-10°C в течение 30 мин добавляют уксусную кислоту /1,26 мл, 22 ммоль/. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще 18 час, и охлаждают смесь до 5°C. Водный раствор гидроксида натрия добавляют к смеси, чтобы получить щелочной pH, и затем экстрагируют метиленхлоридом /3 x 200 мл/. Объединенные органические фазы упаривают, и остаток обрабатывают раствором хлорида аммония /3,8 г, 72 ммоль/ в воде /10 мл/ и 25% водным аммиаком /5 мл/. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час и затем экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные органические фазы сушат и упаривают, и получают названное в заголовке соединение. Выход 1,67 г

С Оксалат 5-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3,2,1] октана

2-Амино-2- (1-азабицикло [3,2,1]окт-5-ил) ацетонитрил /1,67 г, 10 ммоль/ растворяют в ДМФА /10 мл/, и при 0°C по каплям добавляют раствор однохлористой серы /2,57 мл, 30 ммоль/ в ДМФА /10 мл/. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час и охлаждают до 0°C, после чего медленно добавляют воду /40 мл/ и водный раствор гидроксида калия. Щелочную реакционную смесь экстрагируют эфиром /3 x 300 мл/, и объединенные эфирные экстракты сушат и упаривают. Остаток /850 мг/ кристаллизуют с щавелевой кислотой из ацетона/метанола, и получают названное в заголовке соединение. Выход 710 мг /соединение 67/, Тпл 137,5-139,5°C

Пример 37

Оксалат 5-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3,2,1] октана

Моногидрат гидросульфида натрия /326 мг, 4,4 ммоль/ добавляют к раствору оксалата 5-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3,2,1]октана /350 мг, 1,1 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Добавляют карбонат калия /1,24 г, 9 ммоль/ и 1-бромгексан /561 мкл, 4 ммоль/, и реакционную смесь перемешивают в течение 3 час. К реакционной смеси добавляют воду /50 мл/, и водную фазу экстрагируют эфиром /3 x 200 мл/. Объединенные эфирные фазы сушат и упаривают, и получают сырое основание названного в заголовке соединения /220 мг/. Остаток кристаллизуют из ацетона в виде оксалата, и получают названное в заголовке соединение. Выход 200 мг /соединение 68/, Тпл 67-69°C

Пример 38

Оксалат экзо-3-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,1]гептана

К раствору экзо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,1] гептана /215 мг, 1,0 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ добавляют моногидрат гидросульфида натрия /230 мг, 3,0 ммоль/, Реак-

ционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют карбонат калия /1,38 г, 10 ммоль/ и метилиодид /0,42 г, 3 ммоль/, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляют 1N раствор соляной кислоты /100 мл/, и экстрагируют смесь эфиром /2 x 50 мл/. Водный раствор подщелачивают 28% раствором NH_3 и экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/. Объединенные эфирные экстракты сушат и упаривают. Остаток кристаллизуют из ацетона в виде оксалата с выходом 180 мг /соединение 69/ Т пл 133-139°C

Пример 39

Следующие соединения получают точно так же, как описано в примере 38, используя этилиодид

- из этилиодида и экзо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1] гептана - оксалат экзо-3-(3-этилиодио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1] гептана /соединение 70/ Т пл 156-157°C,

- из экзо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2 2 1]гептана и 4-цианобензилхлорида - оксалат экзо-3-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]-гептана /соединение 173/ Т пл 200-201°C

Пример 40

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано в примере 38, используя эндо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]гептан и соответствующий алкилгалогенид

Оксалат эндо-3-(3-(2-феноксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2 2 1]гептана - из 2-феноксипропилбромид и эндо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1] гептана /соединение 71/ Т пл 127-130°C

Из 1-хлор-3-(2-тиенил)пропана и эндо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-1-ил)-1-азабицикло[2 2 1]гептана - оксалат эндо-3-(3-(2-тиенил)пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1]- гептана /соединение 72/ Т пл 123-126°C

Из 1-хлор-2-(фенилтио)этана и эндо-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[2 2 1]гептана - оксалат эндо-3-(3-(2-фенилтио)этилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1]-гептана /соединение 73/ Т пл 143-145°C

Пример 41

Оксалат экзо-6-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана

К раствору экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /229 мг, 1,0 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ добавляют моногидрат гидросульфата натрия /230 мг, 3,0 ммоль/. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют карбонат калия /1,38 г, 10 ммоль/ и метилиодид /0,42 г, 3 ммоль/, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Добавляют 1N раствор соляной кислоты /100 мл/, и смесь экстрагируют эфиром /2 x 50 мл/. Водный раствор подщелачивают 28% раствором NH_3 , и экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/. Объединенные эфирные экстракты сушат и упаривают. Остаток кристаллизуют из ацетона в виде оксалата с выходом 200 мг /соединение 74/ Т пл 141-142°C

Пример 42

Перечисленные далее соединения получают точно таким же способом, как описано в примере 41, используя соответствующие алкилгалогениды

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]-октана и 1-бромгептана - оксалат экзо-6-(3-гептилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 75/ Т пл 111-112°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-4-метилпентана - оксалат экзо-6-(3-изогексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 76/ Т пл 128-130°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-3-метилбутана - экзо-6-(3-изопентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октан /соединение 77/ Т пл 130-132°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] - октана и 1-бром-4-цианобутана - оксалат экзо-6-(3-(4-цианобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 78/ Т пл 148-150°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]-октана и хлорацетонитрила - оксалат экзо- 6-(3-циано-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана/соединение 79/ Т пл 141-142°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-2-цианозтана - оксалат экзо-6-(3-(2-цианозтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 80/ Т пл 151-152°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-3-цианопропана - оксалат экзо-6-(3-(3-цианопропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 81/ Т пл 114-115°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 4-цианобензилхлорида - оксалат экзо-6- (3- (4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 82/ Т пл 198-199°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-3-фенилпропана - оксалат экзо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 83/ Т пл 149-150°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-2-феноксипропана - оксалат экзо-6-(3- (2-феноксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 133/ Т пл 137-144°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и бензилхлорида - оксалат экзо-6-(3-бензилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 134/ Т пл 153-155°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]-октана и 2-цианобензилбромид - оксалат экзо-6-(3-(2-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 223/ Т пл 107-110°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 3-цианобензилбромид

- оксалат экзо-6-(3-(3-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 224/ Т пл 154-156°C

Из экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]-октана и 2-трифторметилбензилбромида - оксалат экзо-6-(3-(2-трифторметилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 225/ Т пл 135-138°C

Из экзо -6- (3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 3-трифторметилбензилбромида - оксалат экзо-6-(3-(3-трифторметилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 226/ Т пл 152-155°C

Пример 43

Перечисленные далее соединения получают точно таким же способом, как описано в примере 41, при взаимодействии эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана с соответствующим алкилгалогенидом

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-2-феноксэтана - оксалат эндо-6-(3-(2-феноксэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 84/ Т пл 150-155°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] -октана и метилиодида - оксалат эндо-6-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 85/ Т пл 150-151°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]-октана и 1-бром-3-метилбутана - оксалат эндо-6-(3-изопентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 86/ Т пл 118-120°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] - октана и 1-бром-4-метилпентана - оксалат эндо- 6-(3-изогексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 87/ Т пл 110-112°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана и бензилхлорида -оксалат эндо-6-(3-бензилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 88/, Т пл 110-112°C

Ин эндо -6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]-октана и хлорацетонитрила - оксалат эндо-6-(3-цианометилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 89/ Т пл 158-159°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-2-цианоэтана - оксалат эндо-6-(3-(2-цианоэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 90/ Т пл 160-161°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-3-цианопропана - оксалат эндо-6-(3-(3-цианопропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 91/ Т пл 119-120°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 1-бром-4-цианобутана - оксалат эндо-6-(3-(4-цианобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 92/ Т пл 150-151°C

Из эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] -октана и 2-цианобензилбромида - оксалат эндо-6-(3- (2-цианобензилтио)-1,2,5-тиа-

диазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 227/ Т пл 210-211°C

Пример 44

Оксалат 4-хлор-3-(3-бутокс-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 3 1] нон-3-ена

К раствору натрия /0,23 г, 10 ммоль/ в н-бутаноле /10 мл/ добавляют 4-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]нон-3-ен /соединение 61/ /0,274 г, 1 ммоль/ Реакционную смесь греют при 60°C в течение 4 час Добавляют воду /100 мл/, и водную фазу экстрагируют эфиром /3 x 50 мл/. Объединенные эфирные экстракты сушат над сульфатом магния и упаривают Остаток кристаллизуют из ацетона/эфира, и получают названное в заголовке соединение с выходом 200 мг /соединение 93/ Т пл 104-107°C

Пример 45

Гидрохлорид 4-хлор-3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 3 1] нон-3-ена

Соединение получают так, как описано в примере 44, при взаимодействии 4-хлор-3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]нон-3-ена с 1-гексанолом Свободное основание кристаллизуют в виде гидрохлорида из эфира /соединение 94/ Т пл 100-101°C

Пример 46

Оксалат 3-(3-бутокс-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 3 1] нон-3-ена

К раствору 4-хлор-3-(3-бутокс-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1] нон-3-ена /0,63 г, 2,0 ммоль/ в абс этаноле /20 мл/, добавляют триэтиламин /3 мл/ и муравьиную кислоту /1 мл/ Реакционную смесь нагревают до 80°C в атмосфере азота При этой температуре в один прием добавляют палладий-на-угле /0,5 г, 5%/ Через 15 мин добавляют еще одну порцию палладия-на-угле /0,25 г, 5%/ Последнее добавление палладия-на-угле повторяют дважды После охлаждения реакционную смесь фильтруют и упаривают Остаток растворяют в воде, подщелачивают карбонатом калия и экстрагируют эфиром /3 x 75 мл/ Эфирные экстракты сушат и упаривают Сырое соединение очищают колоночной хроматографией /элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9 1)/, получая 80 мг свободного основания Названное в заголовке соединение кристаллизуют с щавелевой кислотой из ацетона/эфира с выходом 80 мг /соединение 95/ Т пл 150-151°C

Пример 47

Следующие соединения получают точно так же, как описано в примере 46

- из 4-хлор-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1] нон-3-ена получают оксалат 3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 3 1]нон-3-ена /соединение 96/, т пл 200-201°C,

- из 4-хлор-3-(3-пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1] нон-3-ена получают оксалат 3-(3-пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 3 1]нон-3-ена /соединение 97/, т пл 166-167°C,

- из 4-хлор-3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 3 1] нон-3-ена получают оксалат 3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 3 1]но-3-ена /соединение 98/, т пл 100-101°C

Пример 48

Фумарат 3-(3-изопентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана

Раствор 3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана /соединение 8/ /420 мг 1,83 ммоль/, моногидрата гидросульфида натрия /245 мг 3,70 ммоль/ и карбоната калия /780 мг, 5,64 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Добавляют раствор 1-бром-3-метилбутана /420 мг 2,75 ммоль/ в ДМФА /5 мл/ и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. Добавляют воду /20 мл/, и смесь экстрагируют этилацетатом /3 x 100 мл/. Объединенные экстракты промывают соляным раствором, сушат /MgSO₄/, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент CH₂Cl₂ /MeOH NH₄OH (8:2:0,5%)/, и получают свободное основание нужного продукта с выходом 400 мг. Кристаллизация остатка с фумаровой кислотой из изопропанола/эфира дает названное в заголовке соединение с выходом 370 мг /соединение 99/ Т пл 130-132°C

Перечисленные далее соединения получают так же, как описано выше, используя указанный алкилгалогенид вместо 1-бром-3-метилбутана

Фумарат 3-(3-(1-метилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана /соединение 100/ получают, используя 2-бромбутан

Фумарат 3-(3-изобутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана /соединение 101/ получают, используя 1-бром-2-метилпропан

Фумарат 3-(3-(2-феноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 102, т пл 135-137°C/ получают, используя β-бромфенетол

Оксалат 3-(3-цианометилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 103, т пл 188-189°C/ получают, используя хлорацетонитрил

Фумарат 3-(3-(3-(2-тиенил)пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 104, т пл 134-136°C/ получают, используя 1-хлор-3-(2-тиенил)пропан

3-(3-(4-Хлорбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октан /соединение 105/ получают, используя 1-бром-4-хлорбутан

Оксалат 3-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[2,2,2]октана /соединение 131, т пл 185-187°C/ получают, используя бромметан

Оксалат 3-(3-(N-(2-этилтио)фталимид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 135, т пл 160-161°C/ получают, используя N-(2-бромэтил) фталимид

Оксалат 3-(3-(2-метоксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 136, т пл 124-125°C/ получают, используя 2-метоксиэтилбромид

Оксалат 3-(3-(2-(1,3-диоксапан-2-ил)этилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 137, т пл 151-153 °C/ получают, используя 2-(1,3-диоксапан-2-ил)этилбромид

Оксалат 3-(3-(4-пиридилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 138, т пл 155-157°C/ получают, используя 4-(хлорметил)пиридин

Оксалат 3-(3-(3-циклопропилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[2,2,2] октана /соединение 139, т пл 217-218°C/ получают, используя циклопропилметилбромид

Оксалат 3-(3-(4-фторбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2] октана /соединение 140/ получают, используя 4-фторбензилбромид

Оксалат 3-(3-(2-гидроксibuтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2] октана /соединение 214, т пл 180-182°C/ получают, используя 1-бром-2-гидроксibuтан

Оксалат 3-(3-(2-бутанонилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 215, т пл 197-198°C/ получают из 1-бром-2-бутанона

Оксалат 3-(3-(3-феноксибензилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[2,2,2] октана /соединение 216, т пл 117-120 °C/ получают из 1-гидроксиметил-3-феноксибензола

Гидрохлорид 3-(3-(4-карбоксибутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 217, т пл 122-124 °C/ получают из 1-бром-4-карбоксибутана

Оксалат 3-(3-(3-гидроксibuтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2] октана /соединение 218, т пл 140-141°C/ получают из 1-бром-3-гидроксibuтана

Оксалат 3-(3-(4-гидроксibuтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 219, т пл 160-161°C/ получают из 1-бром-4-гидроксibuтана

Пример 49

Оксалат 3-(3-(1-метилтетразол-5-илтио)бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана

Раствор 3-(3-(4-хлорбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2]октана /соединение 105/ /3,0 г, 9,5 ммоль/, карбоната калия /10 г, 72 ммоль/ и 1-метил-5-меркаптотетразола /5,0 г, 43 ммоль/ в ДМФА /50 мл/ перемешивают при комнатной температуре в течение 3 суток. К реакционной смеси добавляют 1N соляную кислоту, и смесь экстрагируют эфиром. Эфирную фазу сливают. Реакционную смесь подщелачивают 4N гидроксидом натрия и затем экстрагируют эфиром /3 x 150 мл/. Объединенные эфирные экстракты сушат /MgSO₄/ и упаривают. Остаток кристаллизуют с щавелевой кислотой из ацетона, и получают названное в заголовке соединение с выходом 420 мг /соединение 106/ Т пл 78-80°C

Следующие далее соединения получают так же, как описано выше, используя указанные меркаптопроизводные вместо 1-метил-5-меркаптотетразола

Оксалат 3-(3-(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-илтио)бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2,2,2] октана /соединение 107, т пл 104-105°C/ получают, используя 2-меркапто-5-метил-1,3,4-тиадиазол

Оксалат 3-(3-(4-(2-бензотиазопил)тио)бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 108, т пл 51-53°C/ получают, используя 2-меркаптобензотиазол

Пример 50

Оксалат 3-(3-(4-этилбензилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана

К раствору 4-этилбензилового спирта /1,63 г, 12 ммоль/ в сухом ТГФ /20 мл/ добавляют гидрид натрия /50% дисперсия в минеральном масле/ /50 мг, 12 ммоль/ при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа, затем добавляют по каплям раствор 3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /920 мг, 4 ммоль/ в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 час. К реакционной смеси добавляют 1N соляную кислоту, и смесь экстрагируют эфиром. Эфирную фазу сливают. Реакционной смеси придают щелочной характер 4N гидроксидом натрия и экстрагируют эфиром /3 x 200 мл/. Объединенные эфирные экстракты сушат и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией /элюент CH_2Cl_2 /MeOH /NH₄OH (8/2/0,5%)/. Кристаллизация с щавелевой кислотой из ацетона дает названное в заголовке соединение с выходом 180 мг /соединение 109/ Т.пл. 100-102°C.

Пример 51

Фумарат 3-(3-(3-(2-тиенил)пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[2,2,2]октана /соединение 110, т.пл. 117-121°C/ получают так, как описано в примере 50, используя вместо 4-этилбензилового спирта 3-(2-тиенил)-1-пропанол.

Пример 52

(-) L-Тартрат (-)-экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1]октана

К раствору (±) -экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1]октана /соединение 30/ /28,3 г, 0,1 моль/ в смеси 1:1 этанола и этилацетата /2,165 л, 50 мл/г/ добавляют (+) - L - винную кислоту /15,0 г, 0,1 моль/, и смесь нагревают до тех пор, пока не получат прозрачный раствор. После охлаждения при 4°C в течение ночи выпавшие кристаллы отфильтровывают, и получают сырое вещество, обогащенное (+)- L - тартратом (-) - экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1] - октана. Маточную жидкость упаривают при пониженном давлении, получая 23,8 г сырого вещества, обогащенного (+)- L-тартратом (+)-экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1]октана. Вещество растворяют в смеси 1:1 этанола с этилацетатом /1,19 л, 50 мл/г/ и кипятят с обратным холодильником. После охлаждения при 4°C в течение ночи выпавшие кристаллы отфильтровывают. Маточную жидкость упаривают, и остаток перекристаллизовывают из смеси этанола с этилацетатом /50 мл/г/. Наконец, названное в заголовке соединение кристаллизуют из смеси этанола с этилацетатом /50 мл/г/ с выходом 4,97 г /соединение 111/ Т.пл. 128-129°C [α]_D = +28,9° /оксалат MeOH/ [α]_D = -3,71° /свободное основание, MeOH/.

Пример 53

(-) -D -Тартрат (+)-экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1]октана

Это соединение получают таким же способом, как описано в примере 52, используя (-) -D-винную кислоту /соединение 112/ Т.пл. 128-130°C [α]_D = -27,5° /оксалат, MeOH/ [α]_D = +3,75° /свободное основание, MeOH/.

Пример 54

(±) - L -Тартрат (+)-экзо-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[3,2,1]октана

К раствору (±) -экзо-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1] октана /сое-

динение 58/ /4,50 г, 17,6 ммоль/ в воде с этанолом /20/80, 180 мл/ добавляют (+)-L-винную кислоту /2,64 г 17,6 ммоль/. Добавляют эфир /90 мл/, и смесь охлаждают при 4°C в течение ночи. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией. Двукратная перекристаллизация из смеси этанола с водой и эфиром /10/40/50/ дает названное в заголовке соединение с выходом 1,5 г /соединение 113/ Т.пл. 163-165°C [α]_D = +4,4° /свободное основание, MeOH/.

Пример 55

(-) -D -Тартрат (-)-экзо-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[3,2,1]октана

Это соединение получают точно таким же способом, как описано в примере 54, используя (-)- D-винную кислоту /соединение 114/ Т.пл. 164-165°C [α]_D = -4,2° /свободное основание, MeOH/.

Пример 56

Оксалат экзо-6-(3-бутилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1] октана

Кислый раствор экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1] октана /соединение 30/ /2,5 г, 0,088 моль/ в H₂O /20 мл + 9 мл 1N HCl/ охлаждают на водяной со льдом бане, и в это время добавляют по каплям оксон /8 г, 0,13 моль/ в H₂O /40 мл/. Охлаждающую баню удаляют, и после перемешивания в течение ночи реакционную смесь снова охлаждают, и доводят pH до 9. Смесь экстрагируют CHCl₃ /3 x 30 мл/, экстракты сушат, и растворитель испаряют. Остаток суспендируют в EtOAc /100 мл/ и экстрагируют насыщенным водным раствором K₂CO₃ /15 мл/, соляным раствором, и спой с растворителем сушат, упаривают, и получают желтое масло /2,6 г/. Оксалат кристаллизуют из EtOAc Т.пл. 107-108°C /соединение 115/. Элементный анализ для C₁₃H₂₁N₃O₂S₂-C₂H₂O₄, C, H, N вычислено C - 44,43, H - 5,72, N - 10,36, найдено C - 44,67, H - 5,70, N - 10,38.

Оксалат экзо-6-(3-(2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутил)окси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3,2,1]октана

Суспензию NaN /0,11 г 60% NaN в масле, 0,0028 моль/ в ТГФ /15 мл/ охлаждают до 11°C, и добавляют по каплям 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутанол /0,56 г, 0,0074 моль/. После прекращения выделения газа добавляют раствор свободного основания /соединения 115/ /0,8 г, 0,00254 моль/ в ТГФ /25 мл/, и реакционную смесь нагревают 35-45°C в течение 1,25 часа, затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи, и затем кипятят с обратным холодильником в течение 4 час. Добавляют еще одну порцию раствора гептафторбутоксиды натрия /0,0028 моль/, полученного так, как описано выше, и раствор кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывают водой /10 мл/, разбавляют эфиром, и экстрагируют 1N HCl /2 x 10 мл/. Кислотные экстракты переводят в основное состояние и экстрагируют EtOAc /3 x 25 мл/. Органические экстракты сушат, растворитель испаряют, и остаток очищают радиальной хроматографией /2,5% EtOH-0,25% NH₄OH-CHCl₃/, получают желтое масло /0,48 г/. Оксалат кристаллизуют из EtOAc, и получают белое твердое вещество /соединение 116/ Т.пл. 115-116°C.

Элементный анализ $C_{13}H_{14}F_7N_3OS \cdot C_2H_2O_4$ на С, Н, N,

Вычислено С - 37,27, Н - 3,34, N - 8,69,

Найдено С - 37,55, Н - 3,49, N - 8,80

Перечисленные далее соединения получают таким же способом, как описано выше, используя указанный спирт вместо 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутанола

Оксалат экзо-6-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана получают, используя метанол Т пл продукта 143-145°C /Соединение 117/

Оксалат экзо-6-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 118, т пл 90-92°C/ получают, используя этанол

Оксалат экзо-6-(3-пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 119, т пл 152-154°C/ получают, используя пропанол

Оксалат экзо-6-(3-бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 120/, получают, используя бутанол

Оксалат экзо-6-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 121, т пл 109-110°C/ получают, используя пентанол

Оксалат экзо-6-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 122, т пл 109-111°C/ получают, используя гексанол

Диоксалат экзо-6-(3-изогексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 123, т пл 94-96°C/ получают, используя изогексанол

Оксалат экзо-6-(3-(2-бутилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 124, т пл 119-121°C/ получают, используя 2-бутин-1-ол

Пример 57

Оксалат экзо-6-(3-(3-(2-тиенил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана

Раствор 6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло-[3 2 1] октана /смесь экзо- и эндо-изомеров, 200 мг, 0,9 ммоль/ в ДМФА /10 мл/ охлаждают до 5°C, и к реакционной смеси добавляют карбонат калия /180 мг, 1,3 ммоль/ и моногидрат гидросульфид натрия /71 мг, 1,0 ммоль/. После перемешивания в течение 1 часа добавляют карбонат калия /120 мг, 1,0 ммоль/ и раствор 3-(2-тиенил)-1-хлорпропана /154 мг, 1,0 ммоль/ в ДМФА /5 мл/, и смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре Реакцию гасят водой, и затем реакционную смесь экстрагируют этилацетатом /3 x 75 мл/ Органическую фазу сушат над NaCl /Na₂SO₄ и затем упаривают Остаток очищают колоночной хроматографией, элюируя 1% NH₄OH /10% EtOH в CHCl₃ Выделяют экзо-изомер, и получают соль щавелевой кислоты, получая 29 мг названного в заголовке соединения /соединение 125/ Т пл 157-160°C

Перечисленные далее соединения получают точно таким же способом, какой описан выше, используя соответствующие исходные соединения

Оксалат экзо-6-(3-(4-фторбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /сое-

динение 141, т пл 152,5-153,5°C/ получают, используя 4-фторбензилбромид

Оксалат экзо-6-(3-(4-хлорбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 142, т пл 168-170°C/ получают, используя 4-хлорбензилбромид

Оксалат экзо-6-(3-(4-метилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 143, т пл, 176,5-178°C/ получают, используя 4-метилбензилбромид

Оксалат экзо-6-(3-(4-трифторметоксибензилтио) -1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 144, т пл 175-176,5°C/ получают, используя 4-трифторметоксибензилбромид

Оксалат экзо-6-(3-(4-тиокарбамилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 145, т пл 125°C, разл / получают, используя 4-тиокарбамилбензилбромид

Оксалат экзо-6-(3-(4-метилсульфонилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 146, т пл 125°C, разл / получают, используя 4-метилсульфонилбензилбромид

Оксалат экзо-6-(3-(5,5,5-трифторпентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 147, т пл 125-127°C/ получают, используя 5,5,5-трифторпентилбромид

Оксалат экзо-6-(3-(3,3,3-трифторпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 148, т пл 93-96°C/ получают, используя 3,3,3-трифторпропилбромид

Оксалат эндо-6-(3-(3-(2-тиенил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана

Из вышеупомянутого остатка выделяют эндо-изомер таким же способом, который описан для экзо-изомера /соединение 126/ Т пл 125-128°C

Оксалат эндо-6-(3-(4,4,4-трифторбутилтио) -1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 127/ получают таким же способом, какой описан выше, используя вместо 3-(2-тиенил)-1-хлорпропана 4,4,4-трифтор-1-бромбутан Т пл 75-78°C

Оксалат эндо-6-(3-(6,6,6-трифтор-1-гексили-тио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 128/ получают так, как описано выше, используя вместо 3-(2-тиенил)-1-хлорпропана 6,6,6-трифтор-1-бромгексан Т пл 130-133°C

Оксалат эндо-6-(3-(4-трифторметоксибензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октан /соединение 149, т пл 150-152,5°C/ получают, используя 4-трифторметоксибензилбромид

Оксалат эндо-6-(3-(4-метилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 150, т пл 158-161°C/ получают, используя 4-метилбензилбромид

Оксалат эндо-6-(3-(4-фторбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 151, т пл 146-150°C/ получают, используя 4-фторбензилбромид

Оксалат экзо-6-(3-циклопропилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 175, т пл 200-201°C/ получают из циклопропилметилбромида

Оксалат экзо-6-(3-(2-(1,3-диоксапан-2-ил)-этилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 176, т пл 147-149°C/ получают из 1-бром-2-(диоксанил)этана

Оксалат экзо-6-(3-(4-метоксибензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 177, т пл 170-171°C/ получают из 4-метоксибензилхлорида

Оксалат экзо-6-(3-(2-метоксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 178, т пл 142-144°C/ получают из 1-бром-2-метоксиэтана

Оксалат экзо-6-(3-(3-гидроксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 179, т пл 115-116 °C/ получают из 1-бром-3-гидроксипропана

Оксалат экзо-6-(3-(4,4,4-трифторбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 180, т пл 132-134 °C/ получают из 4,4,4-трифтор-1-бромбутана

Оксалат эндо-6-(3-циклопропилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 181, т пл 152-154°C/ получают из циклопропилметилбромиды

Оксалат эндо-6-(3-(4-метоксибензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 212, т пл 155-158°C/ получают из 4-метоксибензилхлорида

Оксалат эндо-6-(3-(2-метоксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 182, т пл 108-112°C/ получают из 1-бром-2-метоксиэтана

Оксалат эндо-6-(3-(4-трифторметилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 183, т пл 154-156°C/ получают из 4-трифторметилбензилхлорида

Оксалат 5-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 172, т пл 136-138°C/ получают из 5-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]- октана и 4-цианобензилхлорида

Пример 58

Оксалат (-)-экзо-6-(3-бутилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана

Раствор тартрата (-)-экзо-6-(3-бутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 111/ /4 г, 10,1 ммоль/ в воде обрабатывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 до основной реакции, затем смесь экстрагируют этилацетатом /3 x 100 мл/ Органическую фазу сушат над $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$ и затем упаривают. Остаток обрабатывают 1N HCl (aq) и водой /23 мл/, и охлаждают до 0°C. К реакционной смеси добавляют по каплям раствор оксона /9,2 г, 15,0 ммоль/ в воде /45 мл/, и затем реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Доводят величину pH реакционной смеси до 9, и затем экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат над $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$, затем упаривают, и получают 3,9 г свободного основания. Кристаллизация с щавелевой кислотой дает названное в заголовке соединение /соединение 129/ Т пл 147-151°C

Перечисленные далее соединения получают точно так же, как описано выше, используя соответствующие исходные вещества

Оксалат (+)-экзо-(5R,6R)-6-(3-пропилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 152/ Т пл 160-162°C

Оксалат (-)-экзо-(5S,6S)-6-(3-пропилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 153/ Т пл 160-162°C

Оксалат экзо-6-(3-пропилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 184/ Т пл 201-203°C

Оксалат (+)-3-(3-бутилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 1] октана /соединение 220, т пл 121-122°C/ получают из оксалата (+)-3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана

Пример 59

Оксалат (-)-экзо-6-(3-(4,4,4-трифтор-1-бутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана

Раствор (-)-экзо-6-(3-бутилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 129/ /1,3 г, 4,1 ммоль/ в ДМФА /20 мл/ нагревают до 40°C, и к реакционной смеси добавляют $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ /1,2 г, 5,0 ммоль/ Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 3 час, и добавляют 1-бром-4,4,4-трифторбутан в ДМФА /5 мл/ Перемешивают реакционную смесь при 100°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду и затем экстрагируют этилацетатом /3 x 100 мл/ Органическую фазу сушат над $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$ и затем упаривают. Остаток очищают радиальной хроматографией, элюируя 2% NH_4OH /20% EtOH в CHCl_3 . Готовят соль щавелевой кислоты, и получают 545 мг названного в заголовке соединения /соединение 130/ Т пл 147-151°C

Таким же способом получают перечисленные далее соединения. Исходя из (+)-3-(3-бутилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана и 1-бром-2-бутанона получают оксалат (+)-3-(3-(2-бутанонилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана /соединение 221/ Т пл 189-191°C

Исходя из (+)-3-(3-бутилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана и 1-бром-2-гидроксипропана получают оксалат (+)-3-(3-(2-гидроксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана /соединение 222/

Пример 60

Фумарат 3-(1,2,5-тиадиазол-3-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана

К раствору 1-бутантиола /2,2 мл, 20 ммоль/ в ТГФ /50 мл/ при 0°C добавляют гидрид натрия /50% дисперсия в минеральном масле, 960 мг, 20 ммоль/ Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа, после чего добавляют раствор 3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [2 2 2] октана /830 мг, 3,6 ммоль/ в ТГФ /25 мл/ Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Добавляют воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат и упаривают, и остаток очищают колоночной хроматографией /элюент CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (80/20/0,5)/ Кристаллизация с фумаровой кислотой из изопропанола/эфира дает названное в заголовке соединение с выходом 70 мг /соединение 132/ Т пл 177-179°C

Пример 61

(+)-Камфорсульфонат (-)-1-азабицикло [3 2 1]октан-6-она

К раствору (\pm) -1-азабицикло [3 2 1] октан-6-она /124 г, 1 моль/ в этаноле /100 мл/ добавляют раствор (+)-камфорсульфоновой кислоты /232 г, 1,0 моль/ в 200 мл этанола. Смесь нагревают до 70°C и медленно, в течение 2 часов, охлаждают до 5°C. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают холодным этанолом /3 x 40 мл/. Сырое соединение кристаллизуют из этанола /150 мл/, получая названное в заголовке соединение с выходом 57,3 г. Тпл 267-286°C /разлож/. $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ /вода/

Пример 62

(-)-камфорсульфонат (+)-1-азабицикло [3 2 1]октан-6-она

Соединение получают точно таким же способом, какой описан в примере 61, используя (\pm) -1-азабицикло [3 2 1] октан-6-он и (-)-камфорсульфоновую кислоту. Тпл 267-268°C /разлож/. $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$ /вода/

Пример 63

А Гидрохлорид (-)-этил-(1-азабицикло [3 2 1]октан-6-илиден-цианоацетата

Смешивают (-)-камфорсульфонат (+)-1-азабицикло [3 2 1] -октан-6-она /61,8 г, 135,0 ммоль/ и триэтиламин /20,4 г, 202 ммоль/ и этилцианоацетат /61,8 г, 547 ммоль/, и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 суток. К реакционной смеси добавляют толуол /120 мл/ и воду /120 мл/, и доводят pH до 2 концентрированной соляной кислотой. Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют толуолом /30 мл/. Объединенные органические фазы промывают водой /20 мл/. Объединенные водные фазы подщелачивают до pH 9,4. NH₃ /25% раствор в воде/ и экстрагируют толуолом /1 x 120 мл, 1 x 60 мл/. Объединенные толуольные экстракты упаривают. Остаток растворяют в этаноле /120 мл/, и добавляют концентрированную соляную кислоту /16 мл/. Названное в заголовке соединение выпадает в осадок с выходом 22 г. После упаривания маточной жидкости и кристаллизации из этанола /40 мл/ выделяют еще 14,6 г названного в заголовке соединения.

В (+)- L -Тартрат экзо- и эндо-6-хлор-6-(3-хлор-1,2,5-)-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана

(-)-Этил-(1-азабицикло [3 2 1]октан-6-илиден)цианоацетат /220 г, 1 моль/ растворяют в абс этаноле /500 мл/. Добавляют палладий-на-угле /10 г, 5%/, и смесь обрабатывают водородом в аппарате для встряхивания Парра при 140 Па /20 ф/д²/ в течение 10 часов. Катализатор отфильтровывают, и раствор упаривают до конечного объема 400 мл. Этот раствор добавляют к раствору натрия /25,3 г, 1,1 моль/ в этаноле /200 мл/. При 0-5°C добавляют изоамилнитрил /183,3 г, 1,56 моль/. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждают до 4°C, и оставляют при 4°C на ночь. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, добавляют толуол /300 мл/, и смесь снова упаривают. Остаток растворяют в ДМФА /300 мл/, и постепенно добавляют к смеси однохлористой серы /466 г, 3,5 моль/ с ДМФА /140 мл/

при 0-5°C. Температуру медленно, в течение 3 часов, поднимают до 20°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Осторожно добавляют воду /750 мл/. Величину pH доводят до 4 добавлением раствора гидроксида натрия /36% NaOH/. Смесь фильтруют при -70°C, охлаждают и подщелачивают гидроксидом натрия. Водную фазу экстрагируют толуолом /900 мл + 400 мл/. Органические фазы упаривают. Остаток растворяют в этаноле /670 мл/, и добавляют (+)-L-винную кислоту /117 г, 0,8 моль/. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, получая названное в заголовке соединение с выходом 270 г.

Подобным образом получают перечисленные далее соединения. Исходя из 2-метил-1-азабицикло [3 2 1] октан-6-она получают 2-метил-6-хлор-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октан.

Исходя из 8-метил-1-азабицикло [3 2 1]октан-6-она получают 8-метил-6-хлор-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана.

С Гидрохлорид экзо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана и эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана.

6-Хлор-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]-октан /121 г, 0,6 моль/, растворенный в этаноле /1,5 л/, обрабатывают никелем Ренея /20 мл 50%/ и водородом при атмосферном давлении. Катализатор отфильтровывают, и этанол испаряют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из этанола /400 мл/, получая названное в заголовке соединение с выходом 115,8 г.

Точно таким же образом получают перечисленные далее соединения.

Исходя из экзо/эндо-2-метил-6-хлор-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-1-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана получают экзо-2-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октан /соединение 169/ и эндо-2-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октан /соединение 170/.

Исходя из экзо/эндо-8-метил-6-хлор-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана получают экзо-8-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октан /соединение 171/ и эндо-8-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октан /соединение 213/.

D (+) L-Тартрат(-)-экзо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана.

Исходя из смеси экзо- и эндо-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана, описанной в примере 63С, замещают хлор бутилтиогруппой, как описано в примере 14. Смесь экзо- и эндо-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана в соотношении 1,9 /10 г, 35 ммоль/ растворяют в толуоле /40 мл/ и обрабатывают третбутоксидом калия /0,5 г/ при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Толуольный раствор промывают водой /15 мл/, сушат и упаривают. Остаток кристаллизуют с (+)-L-винной кислотой, получая оптически чистое названное в заголовке соединение с выходом 12,5 г /соединение 111/. Тпл 128-129°C.

Пример 64

Используя расщепленные экзо- и эндо-6-(3-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октаны /пример 63/, полученные из выделенного (-)-1-азабицикло[3 2 1]октан-6-она /пример 61/ или (+)-1-азабицикло[3 2 1]октан-6-она /пример 62/, синтезируют перечисленные далее соединения, используя соответствующие алкилгалогениды, и разделяя экзо- и эндо-соединения колоночной хроматографией

Оксалат (+)-экзо-(5R,6R)-6-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 154, тпл 196-197°C/ получают, используя 4-цианобензилбромид

Оксалат (-)-экзо-(5S,6S)-6-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 155, тпл 195-196°C/ получают, используя 4-цианобензилбромид

(+)-L-Тартрат (-)-эндо-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 156/, получают, используя пропилбромид

(+)-L-Тартрат (+)-экзо-(5R,6R)-6-(3-изогексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 157, тпл 152-153°C/ получают, используя изогексилбромид

Оксалат (-)-экзо-6-(3-изогексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 158, тпл 118-122°C/ получают, используя изогексилбромид

(+)-L-Тартрат (+)-эндо-6-(3-изогексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 159, тпл 102-103°C/ получают, используя изогексилбромид

(-)-D-Тартрат (-)-эндо-(5S,6R)-6-(3-(4,4,4-трифторбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 160, тпл 94-96°C/ получают, используя 4,4,4-трифторбутилбромид

(+)-L-Тартрат (+)-эндо-(5R,6S)-6-(3-(4,4,4-трифторбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 161, тпл 94-96°C/ получают, используя 4,4,4-трифторбутилбромид

Оксалат (-)-эндо-(5S,6R)-6-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 162, тпл 167-172°C/ получают, используя 4-цианобензилбромид

Оксалат (+)-эндо-(5R,6S)-6-(3-(4-цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 163, тпл 168-172°C/ получают, используя 4-цианобензилбромид

Оксалат (+)-эндо-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 164, тпл 64-65°C/ получают, используя пропилбромид

Гидрохлорид (+)-экзо-6-(3-(3,3,3-трифторпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 165, тпл 199-202°C/ получают, используя 3,3,3-трифторпропилбромид

Оксалат (+)-экзо-6-(3-(3-(2-тиенил)пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 166, тпл 135-139°C/ получают, используя 3-(2-тиенил)пропилхлорид

Оксалат (+)-экзо-6-(3-(4,4,4-трифторбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 167, тпл 153-154°C/ получают, используя 4,4,4-трифторбутилбромид

Гидрохлорид (+)-эндо-6-(3-(3,3,3-трифторпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]ок-

тана /соединение 168, тпл 170-174°C/ получают, используя 3,3,3-трифторпропилбромид

Оксалат (+)-экзо-6-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 185/ Тпл 144-145°C

Оксалат (+)-экзо-6-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 186/ Тпл 120-124°C

Оксалат (+)-экзо-6-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 187/ Тпл 128-129°C

Оксалат (+)-экзо-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 188/ Тпл 149-150°C
Оксалат (-)-экзо-6-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 189/ Тпл 144-145°C

Оксалат (-)-экзо-6-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 190/ Тпл 120-123°C

Оксалат (-)-экзо-6-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 191/ Тпл 132-134°C

Оксалат (-)-экзо-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 192/ Тпл 149-150°C

Оксалат (+)-эндо-6-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 193/ Тпл 138-139°C

Оксалат (+)-эндо-6-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 194/ Тпл 87-89°C

Оксалат (+)-эндо-6-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 195/ Тпл 65-70°C

Оксалат (+)-эндо-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 196/ Тпл 89-90°C

Оксалат (-)-эндо-6-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 197/ Тпл 137-140°C

Оксалат (-)-эндо-6-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 198/ Тпл 107-110°C

Оксалат (-)-эндо-6-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 199/ Тпл 85-90°C

Оксалат (-)-эндо-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 200/ Тпл 132-134°C

Оксалат (+)-экзо-6-(3-(4-трифторметилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 201, тпл 172-174°C/ получают из 4-трифторметилбензилхлорида

Оксалат (+)-экзо-6-(3-(4-нитробензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 202, тпл 173-174°C/ получают из 4-нитробензилхлорида

Оксалат (+)-экзо-6-(3-(2-гидроксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 203, тпл 179-181°C/ получают из 2-гидрокси-1-хлорэтана

Оксалат (+)-экзо-6-(3-(2-пропанонилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 228, тпл 151-154°C/ получают, используя 1-бром-2-пропанон

Оксалат (+)-экзо-8-(3-(2-гидроксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 229, т пл 179-180 °C/ получают, используя 1-бром-2-гидроксипропан

Оксалат (+) -экзо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 230, т пл 135-136 °C/ получают, используя 1-бром-3-фенилпропан

Оксалат (-)-экзо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 231, т пл 135-136 °C/ получают, используя 1-бром-3-фенилпропан

Оксалат (+)-эндо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 232, т пл 110-113 °C/ получают, используя 1-бром-3-фенилпропан

Оксалат (-)-эндо-6-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 233, т пл 100-106 °C/ получают, используя 1-бром-3-фенилпропан

Оксалат (+)-экзо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 234/, получают, используя 1-бром-2-(4-фторфенокси)этан

Оксалат (-)-экзо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 235, т пл 132-137 °C/ получают, используя 1-бром-2-(4-фторфенокси)этан

Оксалат (+) -эндо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 236/ получают, используя 1-бром-2-(4-фторфенокси)этан

Оксалат (-)-эндо-6-(3-(4-фторфеноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 237, т пл 144-147 °C/ получают, используя 1-бром-2-(4-фторфенокси)этан

В приведенных выше примерах оптическое вращение измеряют на свободном основании

Пример 65

Перечисленные далее соединения получают точно таким же способом, какой описан в примере 64

Оксалат эндо-2-метил-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 204, т пл 123-124 °C/ получают из эндо-2-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана

Оксалат эндо-8-метил-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 205, т пл 172-175 °C/ получают из эндо-8-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана

Оксалат экзо-2-метил-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 206, т пл 155-156 °C/ получают из экзо-2-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана

Оксалат экзо-8-метил-6-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил) -1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 207, т пл 144-146 °C/ получают из экзо-8-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана

Оксалат экзо-2-метил-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1] октана /соединение 208, т пл 160-164 °C/ получают из экзо-2-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана

Оксалат экзо-8-метил-6-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана /соединение 209, т пл 143-147 °C/ получают из экзо-8-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана

Оксалат экзо-2-метил-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло [3 2 1]октана /соединение 210, т пл 128-131 °C/ получают из экзо-2-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1]октана

Оксалат экзо-8-метил-6-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана /соединение 211, т пл 140-142 °C/ получают из экзо-8-метил-6-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-азабицикло[3 2 1] октана

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03