



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26401 (13) C1

(51) C 07 D 453/02

ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ 3-АМІНОХІНУКЛІДИНИ

(21) 93003970

(22) 19.05.92

(24) 30.08.99

(31) 3/146826

(32) 22.05.91

(33) JP

(85) 28.10.93

(86) PCT/US 92/04002 (19.05.92)

(46) 30.08.99. Бюл. № 5

(56) 1. Патент EP № 99789,

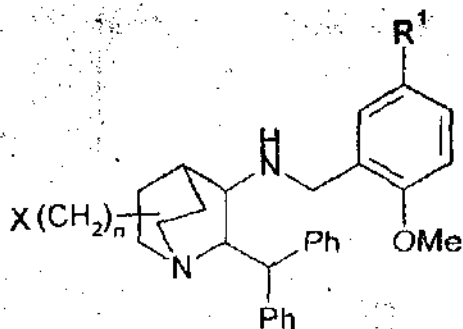
кл. C 07 D 453/02, 1983.

2. Патент EP № 158532,

кл. C 07 D 453/02, 1985.

(72) Фумітака Іто (JP), Тосіхіде Кокура  
(JP), Масамі Накане (JP), Кунію Сатаке  
(JP), Хіроакі Вакабайасі (JP)

(73) Пфайзер Інк. (US)

(57) Заміщені 3-амінохінуклідини загальної  
формули (I),

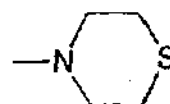
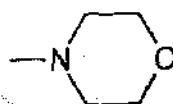
(I)

Изобретение относится к новым и по-  
лезным производным хинуклидина, кото-  
рые представляют интерес в области ме-

де R<sup>1</sup> позначає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
алкіл, необов'язково заміщений 1-3 ато-  
мами галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необов'яз-  
ково заміщений 1-3 атомами галогену,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіламіно, ди C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
алкіламіно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілсульфініл;

X позначає феніл, гідроксил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ал-  
кеніл, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл), CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  
COR<sup>4</sup>,

де R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> незалежно позначають водень,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, а R<sup>4</sup>  
позначає



n = 0-2,

у вигляді рацематів або їх фармацевтично  
придатні солі, які є антагоністами суб-  
станції P.

дицинской химии. Более конкретно изоб-  
ретение касается нового ряда замещен-  
ных 3-аминохиноклидинов, включая их

(19) UA (11) 26401 (13) C1

фармацевтически приемлемые соли, которые представляют особый интерес с точки зрения их способности выступать в качестве антагонистов вещества Р. Эти соединения являются полезными при лечении желудочно-кишечных нарушений, нарушений центральной нервной системы, воспалительных процессов, астмы, боли и мигрени. Изобретение также включает новый способ терапии.

E.J. Warawa в патенте США № 3560510 раскрывает некоторые 3-амино-2-бензгидрилхинуклидины, которые полезны в качестве диуретических агентов, причем соответствующие незамещенные 3-бензиламино-соединения действуют как промежуточные соединения для их получения.

Кроме того, E.J. Warawa et al. в *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 18, p. 587 (1975) распространил данную работу на других представителей данного ряда, в которых 3-амино-фрагмент представляет этиламино-, β-фенилэтиламино-, β-изопропиламино или 2-фурфуриламино группу.

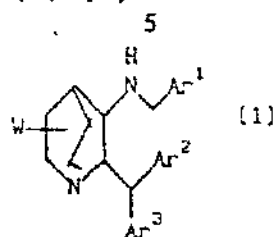
Вещество Р является встречающимся в природе ундекапептидом, принадлежащим к тахикининовому семейству пептидов, причем последний называется так вследствие его быстрого стимулирующего действия на гладкие мышцы ткани. Более конкретно вещество Р является фармацевтически активным нейропептидом, который образуется у млекопитающих (первоначально выделен из кишки) и обладает характерной аминокислотной последовательностью, которая рассматривается в патенте США № 4680283 D.F. Veber et al. Широкое участие вещества Р и других тахикининов в патофизиологии большого числа болезней достаточно широко продемонстрировано на практике. Например, вещество Р, как недавно было показано, участвует в передаче боли или мигрени (см. B.E.B. Sandberg et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 25, p. 1009, (1982), также как в нарушениях центральной нервной системы, таких, как страх и шизофрения, в респираторных и воспалительных болезнях, таких, как астма и ревматоидные артриты, соответственно и в желудочно-кишечных нарушениях и болезнях ГИ-тракта, таких, как язвенный колит и болезни Crohn и т.д. (см. D. Regoli в публикации "Trends in Cluster Headache", изданной by F. Sicuteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, стр. 85-95)

В недавнем прошлом были предприняты некоторые попытки получить пептидоподобные вещества, которые являются антагонистами вещества Р и других та-

хикининовых пептидов для более эффективного лечения различных нарушений и болезней, приведенных выше. Пептидоподобная природа таких веществ делает их слишком лабильными с метаболической точки зрения, чтобы служить в качестве практических терапевтических агентов при лечении болезней. Непептидные антагонисты изобретения, с другой стороны, не обладают этим недостатком, при этом они более устойчивы с метаболической точки зрения, чем пептидоподобные агенты, известные ранее.

Другие непептидные антагонисты рецептора вещества Р описываются в заявках, находящихся на рассмотрении одновременно с настоящей заявкой. Производные хинуклидина и родственные соединения, которые обладают активностью в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в заявке РСТ РСТ/США 89/05338, поданной 10 ноября 1989 г. и опубликованной как WO 90/05729 31 мая 1990 и патентной заявке США № 557442, поданной 23 июля 1990. Другие производные хинуклидина и родственные соединения, которые обладают активностью в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в заявках РСТ под названием "3-амино-2-арил хинуклидины" и "Производные хинуклидина" поданных соответственно 25 апреля 1991 г. и 15 мая 1991 г. Пиперидиновые производные и родственные гетероциклические азотсодержащие соединения, которые являются полезными в качестве антагонистов вещества Р, упоминаются в патентной заявке США № 619361, поданной 28 ноября 1990 г. и заявке США № 590423, поданной 28 сентября 1990 г. Производные азанорборнана, которые обладают активностью в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в заявке США № 07/719884, поданной 21 июня 1991 г. Фторалкокси-производные азотсодержащих гетероциклов, которые проявляют активность в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в патентной заявке США № 07/717943, поданной 20 июля 1991 г. Все вышеуказанные патентные заявки принадлежат тому же заявителю, что и настоящая заявка.

Изобретение относится к соединениям, имеющим формулу:



где W представляет Y или  $X(CH_2)_n$ .

Y представляет необязательно замещенный  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный  $(C_2-C_6)$ алкенил или необязательно замещенный  $(C_3-C_8)$ циклоалкил;

X представляет гидроксильную или необязательно замещенную  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $CONR^1R^2$ ,  $CO_2R^1$ ,  $CH_2OR^2$ ,  $CH_2NR^2R^3$ ,  $COR^1$  или  $CONR^1OR^2$  или необязательно замещенный арил, где указанный арил выбран из фенила, нафтила, пиридила, хинолина, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пирозолила; и n представляет целое число от 0 до 6;

$Ar^1$ ,  $Ar^2$  и  $Ar^3$  представляют каждый независимо необязательно замещенный арил, где указанный арил выбран из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пирозолила;

и  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо выбранными из водорода,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_8)$  циклоалкила, арила, где указанный арил выбран из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пирозолила, и необязательно замещенной  $(C_1-C_6)$ гетероциклической группы, где указанная гетероциклическая группа выбрана из пирролидино, пиперидино, морфолино, пиперазина и тиаморфолино; и

где заместители на вышеуказанных замещенном алкиле, алкениле, циклоалкиле и алкокси группах являются независимо выбранными из галоида, нитро, amino,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси, трифторметила и трифторметокси;

и где заместители на вышеуказанных замещенных гетероциклических группах присоединенным к атому серы или азота в кольце и являются независимо выбранными из кислорода, ди-кислорода и  $(C_1-C_4)$ алкила;

и где заместители на указанных замещенных арильных группах  $Ar^1$  являются независимо выбранными из галоида,  $(C_1-C_6)$ алкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя галоидными группами,  $(C_1-C_6)$ алкокси, необязательно замещенного одной-тремя галоидными группами,  $(C_1-C_6)$ алкилсульфонила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_1-C_6)$ алкилтио,  $(C_1-C_6)$ алкилсульфонила,  $(C_1-C_6)$ алкилсульфониламино, и ди- $(C_1-C_6)$ алкиламино, в которых одна или обе алкильные группы могут быть необязательно замещены  $(C_1-C_6)$ алкилсульфонильной или  $(C_1-C_6)$ алкилсульфинильной группой;

и где заместители на указанных замещенных  $Ar^2$  и  $Ar^3$  группах являются независимо выбранными из  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_1-C_4)$ алкилтио,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфинила, ди- $(C_1-C_4)$ алкиламино, трифторметила и трифторметокси;

при условии, что Y является незамещенным или замещенным  $(C_1-C_4)$ алкилом и присоединен к хинуклидиновому кольцу в 4 или 6 положениях.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот и соединения формулы (1). Кислоты, которые используются для получения фармацевтически приемлемых кислот но-аддитивных солей вышеупомянутых основных соединений изобретения, являются кислотами, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие, как гидроксид, гидробромид, гидрохлорид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метилен-бис(2-гидрокси-3-нафтоатные)] соли.

Термин "алкил" означает радикалы с разветвленной или неразветвленной углеводородной цепью, включающие, но не ограничивающиеся ими метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил и аналогичные.

Термин "алкенил", используемый здесь, означает радикалы с разветвленной или неразветвленной углеводородной цепью, содержащие одну двойную связь, включающие, но не ограничивающиеся ими, этинил, 1- или 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1- и 2-бутанил и аналогичные.

Термин "алкокси", используемый здесь, означает -OR (R представляет алкил), включающий, но не ограничивающийся ими метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси и аналогичные.

Термин "алкилтио" используется для обозначения -SR (R представляет алкил), который включает, но не ограничивается ими метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, т-бутилтио и аналогичные.

Термин "циклоалкил" означает циклические радикалы, включающие, но не ограничивающиеся ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и аналогичные.

Термин "галогид" означает хлор, фтор, бром или йод.

Предпочтительными соединениями изобретения являются те, в которых Y является -COOH, Ar<sup>2</sup> и Ar<sup>3</sup> являются дифенилметилом и Ar<sup>1</sup> является дизамещенной фенильной группой.

Конкретные предпочтительные соединения изобретения включают следующие:  
/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-изопропил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилтиобензиламино/6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-этил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-пропилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-втор-бутил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-метил-метансульфониламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино/6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-трифторметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино/-6-дифенил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-диметиламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-изопропил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилтиобензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

5 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2,5-диметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

10 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-этил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

15 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-пропилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

20 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/ 5-втор-бутил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

25 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-метил-метансульфониламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфинилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

30 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-трифторметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

35 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

40 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-диметиламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей и воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических нарушений, таких, как отравлением плющом, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и зоинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как пле-

чевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброциты у млекопитающих, включая человека, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эффективном при лечении или предупреждении таких состояний, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей из воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических расстройств, таких, как отравление плющом, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и зозинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как плечевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброциты у млекопитающих, включая человека, включающему введение указанному млекопитающему соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения такого состояния.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для противодействия эффектам вещества Р у млекопитающих, включая человека, содержащей противодействующее веществу Р количество соединения формулы (1) или его фар-

мацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу противодействия эффектам вещества Р у млекопитающих, включая человека, состоящему во введении указанному млекопитающему противодействующему веществу Р количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, возникающего от избытка вещества Р, содержащий противодействующее веществу Р количество соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, возникающего от избытка вещества Р, включающему введение указанному млекопитающему противодействующего веществу Р количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей из воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических нарушений, таких, как отравление плющом, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и зозинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как плечевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброциты у млекопитающих, включая человека, содержащей соединение формулы (1) или его фар-

лемую соль, в количестве, эффективном для противодействия эффекту вещества Р в его рецепторном сайте и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей из воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических нарушений, таких, как плющевое отравление, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и эозинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как плечевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброциты у млекопитающих, включая человека, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эффективном для противодействия эффекту вещества Р в его рецепторном сайте.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения нарушений у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, через посредство вещества Р, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для противодействия эффекту Р в его рецепторном сайте, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, через посредство вещества Р, состоящему

во введении указанному млекопитающему соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для противодействия эффекту вещества Р в его рецепторном сайте.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения нарушений у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, через посредство вещества Р, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для лечения или предупреждения такого нарушения, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, посредством вещества Р, включающему введение указанному млекопитающему соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения такого нарушения.

Соединения формулы (1) имеют хиральные центры и поэтому существуют в различных энантиомерных формах. Изобретение относится ко всем оптическим изомерам и всем стереоизомерам соединений формулы (1) и их смесям.

Формула (1), приведенная выше, включает соединения, идентичные соединениям описанным, за исключением того, что один или более атомов водорода или углерода замещены их изотопами. Такие соединения полезны в качестве исследовательских и диагностических средств при фармакинетических исследованиях метаболизма и связанных с ними анализов. Специфические применения в исследовании включают анализ радиолигандного связывания, изучения ауторадиографии и изучение связывания *in vivo*, при этом специфические применения в диагностической сфере включают изучение рецептора вещества Р в головном мозге человека при связывании *in vivo* в соответствующих тканях вследствие воспалений, например, клеток иммунного типа или клеток, которые непосредственно вовлечены в воспалительные нарушения пищеварительного тракта и аналогичных. В радиоактивных формах соединений формулы (1) и

VII включены соединения, меченные изотопами трития и  $C^{14}$ .

Новые соединения изобретения могут быть получены, как описано в реакционных схемах и обсуждениях, представленных на фиг. 1-3. Если не указано иное,  $W$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $n$  в реакционных схемах и обсуждениях, которые следуют далее, имеют значения, определенные выше.

Соединения формулы 1 могут быть получены целыми с помощью ряда синтетических способов. В вышеуказанных схемах  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  и  $Ar^3$  имеют значения, определенные выше, каждый из  $W$  и  $W'$  представляет заместитель  $-(CH_2)_nX$  или  $Y$ , определенные как для формулы 1 выше, или эквивалент  $(CH_2)_nX$  или  $Y$  в синтетическом способе.  $R$  и  $Q$  представляют, соответственно, азот-защитающие группы.

Замещенные хинуклидин-2-оны (i) могут быть получены из соответственно замещенных изоникотинатов с помощью способа получения незамещенных хинуклидин-3-онов, описанного в *Org. Synth. Coll. Vol.V*, 989(1973). Например, 5-метил-, 5-метоксикарбонил- и 5-диэтил-аминокарбонил-хинуклидин-3-оны уже были получены этим способом (*J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 409 (1991)).

Введение бензгидрильной группы или родственной ей группы в 2-положение хинуклидин-3-она (i) может быть выполнено с использованием способа, описанного в *J. Med. Chem.*, 18, 587, (1975). Соединение (i) может быть превращено в 2-бензилиденное соединение (ii) с помощью альдольной конденсации с ароматическим альдегидом ( $Ar^2CHO$ ), катализируемой основанием, таким, как гидроокись натрия, в протонном растворителе (например, этаноле). Эта реакция предпочтительно проводится при температуре кипения растворителя.

Введение другой арильной группы ( $Ar^2$ ) может быть выполнено по реакции Гриньяра в апротонном растворителе, таком, как тетрагидрофуран (ТГФ), эфир или толуол. Добавление каталитического количества галогенида меди (II), такого, как бромид меди или иодида, улучшает выход продукта 1,4-присоединения. Эту реакцию обычно проводят при низкой температуре,  $-78^\circ C - 0^\circ C$ . В некоторых случаях для улучшения селективности предпочитается способ, описанный Kuwajima (*Tetrahedron*, 45, 349 (1989)), использующий триметилсилхлорид, гексаметилфосфорамид (ГМФА) и комплекс бромида меди и диметилсульфида ( $CuBr$ -ДМС). Полученное соедине-

ние (iii), если желательно, может быть превращено в соответствующую карбоновую кислоту по реакции гидролиза, катализируемой кислотой. Карбоновая кислота может быть превращена, если желательно, в соответствующий амид способом, хорошо известным в данной области.

Соединение (iii) может быть превращено в заявленные соединения (vi) с помощью двух независимых методов. Первый путь включает прямое введение арилметиламиногруппы ( $Ar$ ,  $CH_2NH$ -) в 3-положение хинуклидинового кольца. Данное преобразование выполняется с помощью образования сначала имина с (iii) и соответствующего бензиламина. Данная реакция обычно катализируется кислотой (например, камфарсульфонокислотой (CSA) и проводится в горячем толуоле при дегидролитических условиях. Затем имин восстанавливается, давая соединение (vi). Это восстановление может осуществляться с помощью каталитического гидрирования или реакцией с несколькими гидридными реагентами, такими, как реагенты на основе алюминия, бораны, боргидриды или триалкилсиланы. В большинстве случаев реакция с триалкилборанами (например, 9-борбицикло [3.3.1] нонами (9-BB) (или триацетоксиборгидридом натрия ( $NaBH(OAc)_3$ )) в ТГФ при комнатной температуре дает удовлетворительные результаты при проведении ее в течение от получаса до нескольких суток.

Второй путь включает синтез в несколько стадий через 3-амино-соединение (v), которое затем алкилируется, давая соединение (vi). Соединение (iv) является производным имино-типа, таким, как оксим, гидразон или имин. Оно может образовываться по реакции (iii) с соответствующим  $Q-NH_2$  (например, гидросиламином,  $N$ ,  $N$ -диметилгидразоном, аммиаком или бензиламином). Полученный продукт (vi) может восстанавливаться с использованием любого из различных восстанавливающих агентов. Соответствующие восстанавливающие агенты включают литий-алюминийгидрид, ( $LiAlH_4$ ), борановые реагенты, каталитическое гидрирование или сочетание вышеприведенных. В случае имино-, получаемых из аммиака, в качестве восстанавливающего агента муравьиная кислота может использоваться. Полученное 3-аминопроизводное (v) затем арилметируют соответствующим бензальдегидом ( $Ar_2CHO$ ) при обычных условиях для восстановительного аминирования, например, цианборгидридом натрия в метаноле (*J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2897, (1971)). Нес-



колько других восстанавливающих агентов, таких, как боргидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ), триацетоксиборгидрид натрия ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) или триалкилсиланы могут быть также использованы для выполнения данного превращения.

Функциональная группа W в соединении (vi) может быть изменена на другую функциональность W'. Некоторые из заявленных соединений (ix) могут быть получены данным образом. Например, соединение (vi), где W представляет собой амид, может быть превращено в соответствующее аминопроизводное по реакции его с соответствующим восстанавливающим реагентом, таким, как LAH. Оно может быть также превращено в соответствующую карбоновую кислоту с помощью гидролиза.

Карбоновая кислота, полученная таким образом, может быть превращена в соответствующий эфир стандартными способами, которые хорошо известны в этой области.

Соединения (vi), где W представляет эфир или карбоновую кислоту, могут быть превращены в соответствующие гидроксиметильные соединения обработкой соответствующим восстанавливающим агентом, таким, как LAH.

Вышеописанные превращения из одной функциональной группы W в другую W' являются стандартными способами, которые очевидны для специалистов в данной области.

Если бензиламин является помехой такому превращению, необходима соответствующая защита ПН группы бензиламина соединения (vi). Для такой защиты подходящей является Cbz или Boc-группа (см. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons. (1981)). После окончания превращения (преобразования) функциональной группы защищающую группу удаляют с помощью подходящего стандартного способа, получая предленное соединение (ix).

Ввиду того что все соединения хинуклидина изобретения обладают по крайней мере одним асимметрическим центром, они способны существовать в различных стереоизомерных формах или конфигурациях. Следовательно, соединения могут существовать в отдельных (+) и (-)-оптически активных формах, а также в рацемических формах или их ( $\pm$ ) смесях, и в случае соединений с двумя асимметрическими центрами они дополнительно могут существовать в виде диастереомеров с их соответствующими оптическими изо-

мерами. Изобретение включает все такие формы в пределах своего объема. Например, диастереомеры могут быть разделены способами, хорошо известными специалистам в данной области, например с помощью фракционной кристаллизации и аналогичных приемов, при этом оптически-активные изомеры могут быть получены с помощью простых приемов разделения, которые хорошо известны в химии.

Поскольку большинство 3-арилметиламино-2-бензгидрил-хинуклидиновых соединений изобретения являются основными соединениями, они способны образовывать широкое разнообразие различных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, часто на практике желательно вначале выделить хинуклидиновое основание из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто превратить в свободное основание обработкой щелочным реагентом, и после этого превратить свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислот (или кислотноаддитивные соли) хинуклидиновых оснований изобретения легко получают обработкой оснований эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в водном растворителе или соответствующем органическом растворителе, таком, как метанол или этанол. После осторожного упаривания растворителя легко получают желаемую твердую соль.

Кислота, которая используется для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот вышеупомянутых хинуклидиновых оснований изобретения, является кислотой, которая образует нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, такие, как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат или би-тарtrat, сукцинат, малеат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, бензол-сульфонат, п-толуолсульфонатную и памоатную (т.е. 1,1-метилеи-бис-2-гидрокси-3-нафтоатную) соли.

Некоторые хинуклидиновые соединения изобретения, которые имеют также кислотные группы, являются способными к образованию основных солей с различными фармакологическими приемлемыми катионами. Примерами таких солей яв-



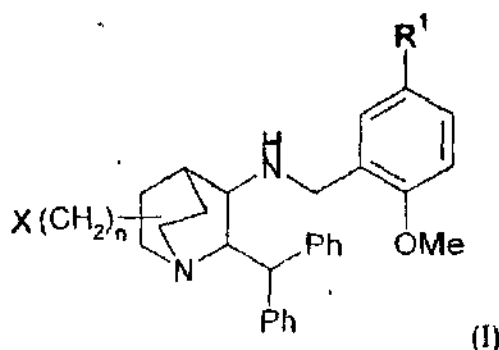


УКРАЇНА

(19) UA (11) 26401 (13) C1  
(51)6 C 07 D 453/02ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ 3-АМІНОХІНУКЛІДИНИ

- (21) 93003970  
 (22) 19.05.92  
 (24) 30.08.99  
 (31) 3/146826  
 (32) 22.05.91  
 (33) JP  
 (85) 28.10.93  
 (86) PCT/US 92/04002 (19 05 92)  
 (46) 30 08.99. Бюл. № 5  
 (56) 1. Патент EP № 99789,  
 кл. C 07 D 453/02, 1983.  
 2. Патент EP № 158532,  
 кл. C 07 D 453/02, 1985.  
 (72) Фумітака Іто (JP), Тосіхіде Кокура  
 (JP), Масамі Накане (JP), Кунію Сатаке  
 (JP), Хіроакі Вакабайасі (JP)  
 (73) Пфайзер Інк. (US)

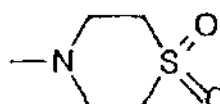
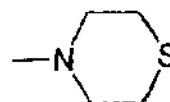
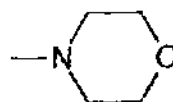
(57) Заміщені 3-амінохінуклідини загальної  
формулы (I),

Изобретение относится к новым и полезным производным хинуклидина, которые представляют интерес в области ме-

де R<sup>1</sup> означает водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіламіно, ди C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіламіно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілсульфініл;

X позначає феніл, гідроксил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл), CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, COR<sup>4</sup>,

де R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> незалежно позначають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, а R<sup>4</sup> позначає



n = 0-2,

у вигляді рацематів або їх фармацевтично придатні солі, які є антагоністами субстанції P.

дицинской химии. Более конкретно изобретение касается нового ряда замещенных 3-аминохинуклидинов, включая их

(19) UA (11) 26401 (13) C1

фармацевтически приемлемые соли, которые представляют особый интерес с точки зрения их способности выступать в качестве антагонистов вещества Р. Эти соединения являются полезными при лечении желудочно-кишечных нарушений, нарушений центральной нервной системы, воспалительных процессов, астмы, боли и мигрени. Изобретение также включает новый способ терапии.

Е. J. Warawa в патенте США № 3560510 раскрывает некоторые 3-амино-2-бензгидрилхинуклидины, которые полезны в качестве диуретических агентов, причем соответствующие незамещенные 3-бензиламино-соединения действуют как промежуточные соединения для их получения.

Кроме того, Е. J. Warawa et al. в *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 18, p. 587 (1975) распространил данную работу на других представителей данного ряда, в которых 3-амино-фрагмент представляет этиламино, β-фенилэтиламино, β-изопропиламино или 2-фурфуриламино группу.

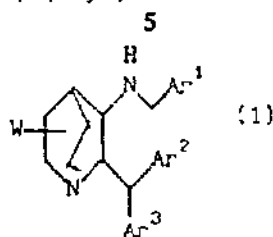
Вещество Р является встречающимся в природе ундекапептидом, принадлежащим к тахикининовому семейству пептидов, причем последний называется так вследствие его быстрого стимулирующего действия на гладкие мышцы ткани. Более конкретно вещество Р является фармацевтически активным нейропептидом, который образуется у млекопитающих (первоначально выделен из кишки) и обладает характерной аминокислотной последовательностью, которая рассматривается в патенте США № 4680283 D. F. Veber et al. Широкое участие вещества Р и других тахикининов в патофизиологии большого числа болезней достаточно широко продемонстрировано на практике. Например, вещество Р, как недавно было показано, участвует в передаче боли или мигрени (см. B. E. B. Sandberg et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 25, p. 1009, (1982), также как в нарушениях центральной нервной системы, таких, как страх и шизофрения, в респираторных и воспалительных болезнях, таких, как астма и ревматоидные артриты, соответственно и в желудочно-кишечных нарушениях и болезнях GI-тракта, таких, как язвенный колит и болезни Crohn и т.д. (см. D. Regoli в публикации "Trends in Cluster Headache", изданной by F. Sicuteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, стр. 85-95).

В недавнем прошлом были предприняты некоторые попытки получить пептидоподобные вещества, которые являются антагонистами вещества Р и других та-

хикининовых пептидов для более эффективного лечения различных нарушений и болезней, приведенных выше. Пептидоподобная природа таких веществ делает их слишком лабильными с метаболической точки зрения, чтобы служить в качестве практических терапевтических агентов при лечении болезней. Непептидные антагонисты изобретения, с другой стороны, не обладают этим недостатком, при этом они более устойчивы с метаболической точки зрения, чем пептидоподобные агенты, известные ранее.

Другие непептидные антагонисты рецептора вещества Р описываются в заявках, находящихся на рассмотрении одновременно с настоящей заявкой. Производные хинуклидина и родственные соединения, которые обладают активностью в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в заявке РСТ РСТ/США 89/05338, поданной 10 ноября 1989 г. и опубликованной как WO 90/05729 31 мая, 1990 и патентной заявке США № 557442, поданной 23 июля 1990. Другие производные хинуклидина и родственные соединения, которые обладают активностью в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в заявках РСТ под названием "3-амино-2-арил хинуклидины" и "Производные хинуклидина" поданных соответственно 25 апреля 1991 г. и 15 мая 1991 г. Пиперидиновые производные и родственные гетероциклические азотсодержащие соединения, которые являются полезными в качестве антагонистов вещества Р, упоминаются в патентной заявке США № 619361, поданной 28 ноября 1990 г. и заявке США № 590423, поданной 28 сентября 1990 г. Производные азанорборнана, которые обладают активностью в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в заявке США № 07/719884, поданной 21 июня 1991 г. Фторалкокси-производные азотсодержащих гетероциклов, которые проявляют активность в качестве антагонистов рецептора вещества Р, упоминаются в патентной заявке США № 07/717943, поданной 20 июля 1991 г. Все вышеуказанные патентные заявки принадлежат тому же заявителю, что и настоящая заявка.

Изобретение относится к соединениям, имеющим формулу:



где W представляет Y или  $X(CH_2)_n$ .

Y представляет необязательно замещенный  $(C_1-C_6)$  алкил, необязательно замещенный  $(C_2-C_6)$  алкенил или необязательно замещенный  $(C_3-C_6)$  циклоалкил;

X представляет гидроксильную или необязательно замещенную  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $CONR^1R^2$ ,  $CO_2R^1$ ,  $CH_2R^1OR^2$ ,  $CH_2R^1NR^2R^3$ ,  $COR^1$  или  $CONR^1OR^2$  или необязательно замещенный арил, где указанный арил выбран из фенила, нафтила, пиридила, хинолина, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пирозолила; и n представляет целое число от 0 до 6;

$Ar^1$ ,  $Ar^2$  и  $Ar^3$  представляют каждый независимо необязательно замещенный арил, где указанный арил выбран из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пирозолила;

и  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо выбранными из водорода,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_2-C_6)$  алкенила, циклоалкила, арила, где указанный арил выбран из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пирозолила, и необязательно замещенной  $(C_1-C_6)$  гетероциклической группы, где указанная гетероциклическая группа выбрана из пирролидино, пиперидино, морфолино, пиперазина и тиаморфолино; и

где заместители на вышеуказанных замещенном алкиле, алкениле, циклоалкиле и алкокси группах являются независимо выбранными из галоида, нитро, амина,  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси, трифторметила и трифторметокси;

и где заместители на вышеуказанных замещенных гетероциклических группах присоединенным к атому серы или азота в кольцо и являются независимо выбранными из кислорода, ди-кислорода и  $(C_1-C_6)$  алкила;

и где заместители на указанных замещенных арильных группах  $Ar^1$  являются независимо выбранными из галоида,  $(C_1-C_6)$  алкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя галоидными группами,  $(C_1-C_6)$  алкокси, необязательно замещенного одной-тремя галоидными группами,  $(C_1-C_6)$  алкилсульфонил,  $(C_2-C_6)$  алкенил,  $(C_1-C_6)$  алкилтио,  $(C_1-C_6)$  алкилсульфонил,  $(C_1-C_6)$  алкилсульфониламино, и ди- $(C_1-C_6)$  алкиламино, в которых одна или обе алкильные группы могут быть необязательно замещены  $(C_1-C_6)$  алкилсульфонильной или  $(C_1-C_6)$  алкилсульфинильной группой;

и где заместители на указанных замещенных  $Ar^2$  и  $Ar^3$  группах являются независимо выбранными из  $(C_1-C_6)$  алкила,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  алкилтио,  $(C_1-C_6)$  алкилсульфинил, ди- $(C_1-C_6)$  алкиламино, трифторметила и трифторметокси;

при условии, что Y является незамещенным или замещенным  $(C_1-C_6)$  алкилом и присоединен к хинуклидиновому кольцу в 4 или 6 положениях.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот и соединения формулы (1). Кислоты, которые используются для получения фармацевтически приемлемых кислот но-аддитивных солей вышеупомянутых основных соединений изобретения, являются кислотами, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие, как гидроклорид, гидробромид, гидроидрид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метил-бис(2-гидрокси-3-нафтоатные)] соли.

Термин "алкил" означает радикалы с разветвленной или неразветвленной углеводородной цепью, включающие, но не ограничивающиеся ими метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, третбутил и аналогичные.

Термин "алкенил", используемый здесь, означает радикалы с разветвленной или неразветвленной углеводородной цепью, содержащие одну двойную связь, включающие, но не ограничивающиеся ими, этинил, 1- или 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1- и 2-бутанил и аналогичные.

Термин "алкокси", используемый здесь, означает -OR (R представляет алкил), включающий, но не ограничивающийся ими метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, третбутокси и аналогичные.

Термин "алкилтио" используется для обозначения -SR (R представляет алкил), который включает, но не ограничивается ими метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, т-бутилтио и аналогичные.

Термин "циклоалкил" означает циклические радикалы, включающие, но не ограничивающиеся ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и аналогичные.

Термин "галогид" означает хлор, фтор, бром или йод.

Предпочтительными соединениями изобретения являются те, в которых  $\text{Y}$  является  $-\text{COOH}$ ,  $\text{Ar}^2$  и  $\text{Ar}^3$  являются дифенилметилом и  $\text{Ar}^1$  является дизамещенной фенильной группой.

Конкретные предпочтительные соединения изобретения включают следующие:  
/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-изопропил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилтиобензиламино/6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-(2,5-диметоксibenзиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-этил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-пропилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-втор-бутил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-метил-метансульфониламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино/6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-трифторметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино/-6-дифенил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота;

/3R, 4S, 5S, 6S/-5-/5-диметиламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-изопропил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилтиобензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

5 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2,5-диметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота;

10 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-этил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

15 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-пропилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

20 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-втор-бутил-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

25 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-метил-метансульфониламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

/2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфинилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

30 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-трифторметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

35 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2] октан-2-карбоновая кислота;

40 /2S, 4S, 5S, 6S/-5-/5-диметиламино-2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей и воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических нарушений, таких, как отравлением плющом, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и зоинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как пле-

чевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброзиты у млекопитающих, включая человека, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эффективном при лечении или предупреждении таких состояний, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей из воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических расстройств, таких, как отравление плющом, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и зозинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как плечевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброзиты у млекопитающих, включая человека, включающему введение указанному млекопитающему соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения такого состояния.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для противодействия эффектам вещества Р у млекопитающих, включая человека, содержащей противодействующее веществу Р количество соединения формулы (1) или его фар-

мацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу противодействия эффектам вещества Р у млекопитающих, включая человека, состоящему во введении указанному млекопитающему противодействующему веществу Р количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, возникающего от избытка вещества Р, содержащий противодействующее веществу Р количество соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, возникающего от избытка вещества Р, включающему введение указанному млекопитающему противодействующего веществу Р количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей из воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических нарушений, таких, как отравление плющом, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и зозинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как плечевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброзиты у млекопитающих, включая человека, содержащей соединение формулы (1) или его фар-

лемую соль, в количестве, эффективном для противодействия эффекту вещества Р в его рецепторном сайте и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения состояния, выбранного из группы, состоящей из воспалительных заболеваний (например, артрит, псориаз, астма и воспаление пищеварительного тракта), беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, боли, аллергий, таких, как экзема и ринит, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, аллергических нарушений, таких, как плющевое отравление, вазоспатических заболеваний, таких, как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброзных и коллагеновых заболеваний, таких, как склеродермия и зоинофильный фасциолез, рефлекторной симпатической дистрофии, такой, как плечевой синдром, хронических нарушениях, таких, как алкоголизм, соматических нарушений, связанных со стрессом, периферической невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких, как болезнь Альцгеймера, слабоумия, связанного со СПИД, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с усилением или подавлением иммунитета, таких, как красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких, как фиброциты у млекопитающих, включая человека, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, эффективном для противодействия эффекту вещества Р в его рецепторном сайте.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения нарушений у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, через посредство вещества Р, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для противодействия эффекту Р в его рецепторном сайте, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, через посредство вещества Р, состоящему

во введении указанному млекопитающему соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для противодействия эффекту вещества Р в его рецепторном сайте.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения нарушений у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, через посредство вещества Р, содержащей соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для лечения или предупреждения такого нарушения, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предупреждения нарушения у млекопитающих, включая человека, лечения или предупреждения, которое является эффективным или облегчающим за счет снижения нейротрансмиссии, посредством вещества Р, включающему введение указанному млекопитающему соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения такого нарушения.

Соединения формулы (1) имеют хиральные центры и поэтому существуют в различных энантиомерных формах. Изобретение относится ко всем оптическим изомерам и всем стереоизомерам соединений формулы (1) и их смесям.

Формула (1), приведенная выше, включает соединения, идентичные соединениям описанным, за исключением того, что один или более атомов водорода или углерода замещены их изотопами. Такие соединения полезны в качестве исследовательских и диагностических средств при фармакинетических исследованиях метаболизма и связанных с ними анализов. Специфические применения в исследовании включают анализ радиолигандного связывания, изучения ауторадиографии и изучение связывания *in vivo*, при этом специфические применения в диагностической сфере включают изучение рецептора вещества Р в головном мозге человека при связывании *in vivo* в соответствующих тканях вследствие воспалений, например, клеток иммунного типа или клеток, которые непосредственно вовлечены в воспалительные нарушения пищеварительного тракта и аналогичных. В радиоактивных формах соединений формулы (1) и

VII включены соединения, меченные изотопами трития и  $C^{14}$ .

Новые соединения изобретения могут быть получены, как описано в реакционных схемах и обсуждениях, представленных на фиг. 1-3. Если не указано иное, W, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и n в реакционных схемах и обсуждениях, которые следуют далее, имеют значения, определенные выше.

Соединения формулы 1 могут быть получены целыми с помощью ряда синтетических способов. В вышеуказанных схемах Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> и Ar<sup>3</sup> имеют значения, определенные выше, каждый из W и W' представляет заместитель  $-(CH_2)_nX$  или Y, определенные как для формулы 1 выше, или эквивалент  $(CH_2)_nX$  или Y в синтетическом способе. R и Q представляют, соответственно, азот-защитающие группы.

Замещенные хинуклидин-2-оны (i) могут быть получены из соответственно замещенных изоникотинатов с помощью способа получения незамещенных хинуклидин-3-онов, описанного в Org. Synth. Coll. Vol.V. 989(1973). Например, 5-метил-, 5-метоксикарбонил- и 5-диэтил-аминокарбонил-хинуклидин-3-оны уже были получены этим способом (J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 409 (1991)).

Введение бензгидрильной группы или родственной ей группы в 2-положение хинуклидин-3-она (i) может быть выполнено с использованием способа, описанного в J. Med. Chem., 18, 587, (1975). Соединение (i) может быть превращено в 2-бензилиденовое соединение (ii) с помощью альдольной конденсации с ароматическим альдегидом ( $Ar^2CHO$ ), катализируемой основанием, таким, как гидроокись натрия, в протонном растворителе (например, этаноле). Эта реакция предпочтительно проводится при температуре кипения растворителя.

Введение другой арильной группы ( $Ar^2$ ) может быть выполнено по реакции Гриньяра в апротонном растворителе, таком, как тетрагидрофуран (ТГФ), эфир или толуол. Добавление каталитического количества галогенида меди (II), такого, как бромид меди или иодида, улучшает выход продукта 1,4-присоединения. Эту реакцию обычно проводят при низкой температуре,  $-78^\circ C - 0^\circ C$ . В некоторых случаях для улучшения селективности предпочитается способ, описанный Kuwajima (Tetrahedron, 45, 349 (1989), использующий триметилсилилхлорид, гексаметилфосфорамид (ГМФА) и комплекс бромида меди и диметилсульфида ( $CuBr \cdot DMS$ ). Полученное соедине-

ние (iii), если желательно, может быть превращено в соответствующую карбоновую кислоту по реакции гидролиза, катализируемой кислотой. Карбоновая кислота может быть превращена, если желательно, в соответствующий амид способом, хорошо известным в данной области.

Соединение (iii) может быть превращено в заявленные соединения (vi) с помощью двух независимых методов. Первый путь включает прямое введение арилметиламиногруппы ( $Ar$ ,  $CH_2NH$ -) в 3-положение хинуклидинового кольца. Данное преобразование выполняется с помощью образования сначала имина с (iii) и соответствующего бензиламина. Данная реакция обычно катализируется кислотой (например, камфарсульфонокислотой (CSA) и проводится в горячем толуоле при дегидролитических условиях. Затем имин восстанавливается, давая соединение (vi). Это восстановление может осуществляться с помощью каталитического гидрирования или реакцией с несколькими гидридными реагентами, такими, как реагенты на основе алюминия, бораны, боргидриды или триалкилсиланы. В большинстве случаев реакция с триалкилборанами (например, 9-борбицикло [3.3.1] нонами (9-BB) (или триацетоксиборгидридом натрия ( $NaBH(OAc)_3$ ) в ТГФ при комнатной температуре дает удовлетворительные результаты при проведении ее в течение от получаса до нескольких суток.

Второй путь включает синтез в несколько стадий через 3-амино-соединение (v), которое затем алкилируется, давая соединение (vi). Соединение (iv) является производным имино-типа, таким, как оксим, гидразон или имин. Оно может образовываться по реакции (iii) с соответствующим Q-NH<sub>2</sub> (например, гидроксиламином, N, N-диметилгидразоном, аммиаком или бензиламином). Полученный продукт (vi) может восстанавливаться с использованием любого из различных восстанавливающих агентов. Соответствующие восстанавливающие агенты включают литийалюминийгидрид, (LAH), борановые реагенты, каталитическое гидрирование или сочетание вышеприведенных. В случае имино-, получаемых из аммиака, в качестве восстанавливающего агента муравьиная кислота может использоваться. Полученное 3-аминопроизводное (v) затем арилметируют соответствующим бензальдегидом ( $Ar_2CHO$ ) при обычных условиях для восстановительного аминирования, например, цианборгидридом натрия в метаноле (J. Am. Chem. Soc., 93, 2897, (1971)). Нес-



колько других восстанавливающих агентов, таких, как боргидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ), триацетоксиборгидрид натрия ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) или триалкилсиланы могут быть также использованы для выполнения данного превращения

Функциональная группа  $W$  в соединении (vi) может быть изменена на другую функциональность  $W'$ . Некоторые из заявленных соединений (ix) могут быть получены данным образом. Например, соединение (vi), где  $W$  представляет собой амид, может быть превращено в соответствующее аминопроизводное по реакции его с соответствующим восстанавливающим реагентом, таким, как  $\text{LiAlH}_4$ . Оно может быть также превращено в соответствующую карбоновую кислоту с помощью гидролиза

Карбоновая кислота, полученная таким образом, может быть превращена в соответствующий эфир стандартными способами, которые хорошо известны в этой области

Соединения (vi), где  $W$  представляет эфир или карбоновую кислоту, могут быть превращены в соответствующие гидроксиметильные соединения обработкой соответствующим восстанавливающим агентом, таким, как  $\text{LiAlH}_4$

Вышеописанные превращения из одной функциональной группы  $W$  в другую  $W'$  являются стандартными способами, которые очевидны для специалистов в данной области

Если бензиламин является помехой такому превращению, необходима соответствующая защита ПН группы бензиламина соединения (vi). Для такой защиты подходящей является Cbz или Boc-группа (см. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons. (1981)). После окончания превращения (преобразования) функциональной группы защищающую группу удаляют с помощью подходящего стандартного способа, получая предложенное соединение (ix)

Ввиду того что все соединения хинуклидина изобретения обладают по крайней мере одним асимметрическим центром, они способны существовать в различных стереоизомерных формах или конфигурациях. Следовательно, соединения могут существовать в отдельных (+) и (-)-оптически активных формах, а также в рацемических формах или их ( $\pm$ ) смесях, и в случае соединений с двумя асимметрическими центрами они дополнительно могут существовать в виде диастереомеров с их соответствующими оптическими изо-

мерами. Изобретение включает все такие формы в пределах своего объема. Например, диастереомеры могут быть разделены способами, хорошо известными специалистам в данной области, например с помощью фракционной кристаллизации и аналогичных приемов, при этом оптически-активные изомеры могут быть получены с помощью простых приемов разделения, которые хорошо известны в химии.

Поскольку большинство 3-арилметиламино-2-бензгидрил-хинуклидиновых соединений изобретения являются основными соединениями, они способны образовывать широкое разнообразие различных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, часто на практике желательно вначале выделить хинуклидиновое основание из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто превратить в свободное основание обработкой щелочным реагентом, и после этого превратить свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислот (или кислотноаддитивные соли) хинуклидиновых оснований изобретения легко получают обработкой оснований эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в водном растворителе или соответствующем органическом растворителе, таком, как метанол или этанол. После осторожного упаривания растворителя легко получают желаемую твердую соль.

Кислота, которая используется для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот вышеупомянутых хинуклидиновых оснований изобретения, является кислотой, которая образует нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, такие, как гидроксид, гидробромид, гидроидрид, нитрат, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат или би-тарtrat, сукцинат, малеат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, бензол-сульфонат, п-толуолсульфонатную и памоатную (т.е. 1,1-метилена-бис-2-гидрокси-3-нафтоатную) соли.

Некоторые хинуклидиновые соединения изобретения, которые имеют также кислотные группы, являются способными к образованию основных солей с различными фармакологическими приемлемыми катионами. Примерами таких солей яв-

ляются соли щелочных или щелочноземельных металлов и особенно соли натрия и калия. Все эти соли получают обычными способами. Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей изобретения, являются такими, которые образуют нетоксичные основные соли с описанными здесь кислотами хинуклидиновыми производными. Конкретные нетоксичные основные соли включают такие, которые происходят из фармакологически приемлемых катионов, таких, как натрий, калий, кальций и магний и т.д. Эти соли могут быть легко получены обработкой вышеупомянутых кислот хинуклидиновых соединений водным раствором, содержащим желаемый фармакологически приемлемый катион, и затем упариванием конечного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно они могут быть также получены смешением низших алкановых растворов кислот соединений и желаемого алкоксида щелочного металла и затем упариванием конечного раствора досуха таким же образом, как выше. В любом случае предпочтительно применять стехиометрические количества реагентов для того, чтобы гарантировать полноту реакции и максимальные выходы желаемого конечного продукта.

Соединения формулы (1) и их фармацевтически приемлемые соли (далее упоминаемые как "активные соединения изобретения") проявляют значительную активность связывания рецептора вещества Р и поэтому являются ценными при лечении широкого разнообразия клинических состояний, которые характеризуются наличием избыточной активности указанного вещества Р. Такие состояния включают желудочно-кишечные нарушения, такие, как язва и колит и другие подобные болезни желудочно-кишечного тракта, нарушения центральной нервной системы, такие, как страх и психозы, воспалительные болезни, такие, как ревматоидные артриты и воспалительные болезни пищеварительного тракта, респираторные болезни, такие, как астма, а также боли при любых вышеуказанных состояниях, включая мигрень. Поэтому эти соединения легко приспособляются для терапевтического использования в качестве антагонистов вещества Р для подавления и/или лечения любых вышеуказанных клинических состояний млекопитающих, включая человека.

Активные соединения изобретения могут быть введены оральным, парентераль-

ным либо локальным путем. Вообще эти соединения наиболее желательно вводить в дозах примерно от 2,8 мг вплоть до 1500 мг в день, хотя обязательно имеют место вариации в зависимости от веса и состояния субъекта, подвергаемого лечению, и особенно от выбранного способа введения. Однако наиболее желательно применять уровень дозы примерно 0,07–21 мг на кг веса тела. Кроме того, изменения могут иметь место в зависимости от типа животного, подвергающегося лечению, и его индивидуальной реакции на указанное лекарство, а также от типа выбранного фармацевтического состава и периода времени и интервала, с которым такое введение проводят. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного интервала могут быть более чем адекватны, тогда как в других случаях могут быть применены более высокие дозы возникновения каких-либо вредных побочных эффектов при условии, что такие повышенные уровни доз сначала делятся на несколько малых доз для введения в течение дня.

Активные соединения изобретения могут вводиться сами по себе или в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями любым из трех указанных ранее способов, и такое введение может производиться одной или несколькими дозами. Более конкретно активные соединения изобретения могут вводиться с помощью большого разнообразия дозированных форм, т.е. они могут комбинироваться с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в форме таблеток, капсул, лепешек, пастилок, твердых свечей, порошков, распыляемых растворов, кремов, мазей, суппозиториях, желе, содержащих лекарственное средство, гелей, паст, примочек, мазей, водных суспензий, инъеклируемых растворов, эликсиров, сиропов и т.п. Такие носители включают твердые разбавители, или наполнители, стерильные водные среды и различные нетоксичные органические растворители и т.д. Однако оральные фармацевтические композиции могут соответственно подслащиваться и/или ароматизироваться. Обычно терапевтически эффективные соединения данного изобретения присутствуют в таких дозированных формах при уровнях концентраций примерно 5,0%–70 вес.%.

Для орального введения таблетки, содержащие различные наполнители, такие, как микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальций-

фосфат и глицин, могут применяться вместе с такими различными разрыхлителями, как крахмал, предпочтительно кукурузный, картофельный или крахмал тапиока, альгиновая кислота и некоторые силикатные комплексы, вместе со связующим для грануляции типа поливинилпирролидона, сахарозы, желатина и камедь акации. Кроме того, для целей таблетирования часто очень полезны смазочные агенты, такие, как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в виде наполнителей в желатиновых капсулах; предпочтительные материалы в этой связи также включают лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если для орального введения желателен использовать водные суспензии или/и эликсиры, активный ингредиент может быть объединен с различными подслащивающими или ароматизирующими агентами, окрашивающими веществами или красителями и, если желательно, эмульгирующими или суспендирующими агентами, также вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различными их комбинациями.

Для парентерального назначения могут применяться растворы соединения изобретения либо в кунжутном, либо в арахисовом масле в водном растворе пропиленгликоля. Водные растворы, если необходимо, должны буферироваться (предпочтительно pH 8), а жидкий разбавитель сначала делают изотоническим. Эти водные растворы являются подходящими для внутривенных инъекций. Масляные растворы являются подходящими для внутрисуставных, внутримышечных и подкожных инъекций. Приготовление всех этих растворов в стерильных условиях легко выполняется с помощью стандартных фармацевтических приемов, хорошо известных специалистам в данной области. Кроме того, возможно локальное назначение соединений изобретения, если речь идет о лечении воспалительных процессов кожи, и это может предпочтительно осуществляться с помощью кремов, желе, гелей, паст, мазей и аналогичных форм в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Активность соединений изобретения может определяться по их способности ингибировать связывание вещества Р в его рецепторном сайте в клетках бычьей хвостовой ткани или IM-9 путем применения радиоактивных лигандов. Антагонис-

тическая активность описанных здесь хинуклидиновых соединений по отношению к веществу Р оценивается с использованием стандартных процедур испытания, описанных M.A. Gascieri et al, как сообщалось в *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 258, стр. 5158 (1983). Этот метод, по существу, включает определение концентрации индивидуального соединения, необходимого для восстановления 50% количества лигандов радиомеченного вещества Р по его рецепторным сайтам в указанных изолированных клетках тканей коровы или IM-9, давая тем самым характерные величины  $IC_{50}$  для каждого испытанного соединения. В данном испытании некоторые предпочтительные соединения показывают  $IC_{50}$  величины, в интервале 0,1–60 мМ по отношению к ингибированию связывания по его рецептору.

Противовоспалительная активность соединений изобретения может определяться использованием стандартного испытания в отношении отека конечности крысы, индуцированного каррагинином (C.A. Winter et al. *Proceedings of the society of Experimental Biology and Medicine*, Vol. III, стр. 544 (1962)). В этом испытании противовоспалительную активность определяют в виде процента ингибирования образования опухоли задней лапы самцов белых крыс (весом 150–190 г) в ответ на подкожную инъекцию каррагинина. Каррагинин впрыскивают в виде 1%-ного водного раствора. Затем определяют образование опухоли путем измерения объема лапы после первоначального впрыскивания и спустя три часа после инъекции каррагинина. Увеличение объема через три часа после инъекции каррагинина составляет индивидуальную ответную реакцию. Соединения считаются активными, если различия в реакции между животными, принимавшими лекарство (шесть крыс в группе), и контрольной группой, получающей только один носитель, является значительным по сравнению с результатами, даваемыми стандартным соединением типа фенилбутазона при оральном введении в дозе 33 мг/кг.

Антипсихотическая активность соединений изобретения как нейролептических агентов для подавления различных психических нарушений может определяться прежде всего путем изучения их способности подавлять индуцированную веществом Р гиперподвижность крыс. Данное исследование проводят сначала введением крысам контрольного соединения или соответствующего испытываемого соединения

изобретения и затем инъекцией крысам вещества Р путем интрацеребрального назначения через катетер и после этого измерением их индивидуальной опорно-двигательной реакции на указанное стимулирование.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами. Однако должно быть понятно, что изобретение не ограничивается конкретными подробностями этих примеров. Спектры протонного магнитного резонанса (ПМР) измерялись при 270 МГц, если не оговорено иное, и положение пиков выражали в частях на миллион с использованием в качестве стандарта тетраметилсилана. Формы пиков отмечаются следующим образом: с. синглет, д. дублет, т. триплет, кв. квартет, м. мультиплет и бр. широкий.

В реакционных схемах и процедурах, которые приводятся в примерах, Me представляет метил, Et представляет этил, Ph представляет фенил, TFA представляет трифторуксусную кислоту и t-Бос представляет третбутоксикарбонил.

**Пример 1.** А. Метил 2-хлоризоникотинат (2)

N-оксидизоникотиновой кислоты 1 (50,0 г, 0,359 моля), пятихлористый фосфор (120 г, 0,576 моля) и оксихлорид фосфора (160 мл, 1,72 моля) смешивают вместе и перемешивают при комнатной температуре. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  удаляют отгонкой 1 мм Hg (и затем выпариванием в вакууме). Остаток осторожно гасят сухим метанолом с экзотермической реакцией. Смесь подщелачивают  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют выпариванием. Сырые продукты отгоняют в вакууме с получением метил 2-хлоризоникотината 2 (136–144°C, 35 мм Hg, 41,6 г). Хотя это вещество содержит примесь (около 18% мольн. определенную  $^1\text{H}$ -ЯМР), она не влияет на последующую реакцию.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,54 (шир. д, J = 5 Гц, 1H), 7,89 (шир. с, 2H), 7,77 (дд, J = 5,1 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Б. Метил 2-(2-фенилэтинил)изоникотинат (3)

Метил 2-хлоризоникотинат, 2 (19,08 г, 0,111 моля 100% чистоты), фенилацетилен (13,6 г, 0,133 моля), иодид меди (1,00 г, 5,25 моля) и триэтиламин (30 мл) смешивают вместе, перемешивая при комнатной температуре, и к этой смеси добавляют бис(трифенилфосфин)палладий (II) хлорид (2,0 г, 2,85 ммоль). Реакцион-

ную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 7 ч. Растворитель удаляют выпариванием и остаток подвергают хроматографированию (силикагель, 10–30%  $\text{EtOAc}$ -гексан) с последующей кристаллизацией из смеси эфир/гексан с получением метил 2-(2-фенилэтинил)изоникотината (11,25 г, 43%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,77 (шир. д, J = 5 Гц, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,78 (дд, J = 5,2 Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 3,98 (с, 3H).

С. Метил(N-этоксикарбонилметил-2-фенетил-пиперидин)4-карбоксилат (4)

Изоникотинат, 3 (12,75 г, 53,8 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (18 мл) и подвергают каталитическому гидрированию с  $\text{PtO}_2$  (459 мг) при 50 кг/см<sup>2</sup> в течение 15 ч, используя автоклав. Катализатор удаляют фильтрованием через целит и промывают толуолом. Фильтрат концентрируют с получением смеси цис/транс изомеров пиперидина (16,36 г, с соотношением около 5:1). Приведенные выше сырые продукты и этилбромацетат (10,8 г, 64,7 ммоль) растворяют в толуоле (150 мл) и суспендируют  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 г, 109 ммоль) в полученном растворе. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч и реакцию гасят водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученную смесь экстрагируют  $\text{EtOAc}$ , промывают рассолом и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Выпаривание растворителя дает смесь цис/транс изомеров 4 (18,91 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 4 цис-изомер (менее полярный, основной): 7,31–7,16 (м, 5H), 4,14 (кв., J = 7 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,47 (д, J = 17 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 17 Гц, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,77–2,53 (м, 4H), 2,38 (тт, J = 12,4 Гц, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,96–1,64 (м, 3H), 1,52 (кв, J = 12 Гц, 2H), 1,25 (т, J = 7 Гц, 3H) (4-транс-изомер более полярный, миним): 3,36 (д, J = 17 Гц, 1H), 3,29 (д, J = 17 Гц, 1H).

Д. 6-фенетилхинуклидин-3-он(5) и (6)

К смеси трет-бутоксид калия и толуола (50 мл), нагреваемой при кипячении с обратным холодильником, постепенно добавляют неочищенную смесь 4 растворенного в толуоле (100 мл). Добавление проводится в течение 3 ч, и полученную смесь дополнительно нагревают в течение 1 ч. Реакцию гасят 6N-HCl и растворитель удаляют выпариванием. К остатку добавляют 12N-HCl (40 мл) и смесь нагревают при 120°C в течение ночи. Концентрирование реакционной смеси приводит к образованию нежелательных твердых частиц, которые удаляют фильтрованием. Фильтрат подщелачивают NaOH и

$\text{NaHCO}_3$  до pH = 8,5 и экстрагируют EtOAc. Экстракты промывают рассолом и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Упаривание растворителя дает диастереомерную смесь 5 и 6 (8,36 г). Анализ  $^1\text{H}$ -ЯМР спектров этого вещества показывает наличие около 2:1 смеси 5 ( $\alpha$ -фенетил, более полярный) и 6 ( $\beta$ -изомер, менее полярный). Смесь 5 и 6 подвергают хроматографированию (силикагель, 50 – 70% EtOAc-гексан), получая фракцию, обогащенную 5 (0,68 г, около 8:1), фракцию 6 (0,58 г, около 1:10) и неразделенные фракции (5,24 г).

Данные для соединения 5.

$^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,32–7,17 (м, 5H), 3,47 (д, J = 19 Гц, 1H), 3,11 (д, J = 19 Гц, 1H), 3,05–2,80 (м, 3H), 2,69 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,89–1,49 (м, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 219,0, 141,4, 127,86, 127,93, 125,3, 56,1, 53,7, 48,6, 40,2, 36,2, 32,0, 31,9, 24,6

Данные для соединения 6.

$^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,32–7,14 (м, 5H), 3,38 (д, J = 18 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 18 Гц, 1H), 2,86–2,65 (м, 4H), 2,40 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,05–1,76 (м, 4H), 1,54 (м, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 219,1, 141,4, 127,8, 125,3, 63,8, 54,8, 40,1, 39,4, 36,2, 32,5, 32,4, 25,1.

Е. (2R\*, 4R\*, 6R\*)-2-Дифенилметил-6-фенетилхиноклидин-3-он (7)

Соединение 5 (577 мг, 2,52 ммоль), бензальдегид (328 мг, 3,09 ммоль), и NaOH (7,6 мг, 0,19 ммоль) растворяют в EtOH (8 мл) и полученный раствор нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 дня. После этого раствор удаляют выпариванием, остаток разбавляют смесью эфир/водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой промывают рассолом и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После выпаривания растворителя полученное масло очищают хроматографически (силикагель, 5–20% EtOAc (гексан) и получают 2-бензилиденовое соединение 5 (738 мг, 92%). К холодной суспензии  $\text{CuBr}$  (диметилсульфид (27 мл, 0,13 ммоль) в толуоле (6 мл) при  $-60^\circ\text{C}$  добавляют фенилмагнибромид (3,0 ммоль) и в эфире, 1,25 мл). К этому соединению добавляют смесь указанного выше 2-бензилиденового соединения (738 мг, 2,33 ммоль), хлортриметилоилана (0,71 мл, 5,6 ммоль), HMPA (0,98 мл, 5,6 ммоль) и толуола (6 мл), сохраняя внутреннюю температуру ниже  $-6^\circ\text{C}$ . Через 1 ч реакционную смесь постепенно нагревают вплоть до  $0^\circ\text{C}$ . Реакцию гасят  $\text{AcOH}$  (0,43 мл) при  $-60^\circ\text{C}$  и добавляют эфир и воду. Раствор

доводят до pH = 4 и органический слой промывают рассолом и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляют выпариванием и сырое вещество очищают хроматографически

5 (силикагель, 13–50% EtOAc (гексан) и получают чистый продукт 7 (357 мг, 39%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (279 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,42–7,10 (м, 15H), 4,44 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,95–2,78 (м, 2H), 2,69–2,47 (м, 3H), 2,39 (м, 1H), 2,15–0,52 (м, 6H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 220,1, 143,1, 122,6, 141,7, 128,3, 128,2, 128,14, 128,07, 126,1, 125,6, 65,2, 56,1, 50,0, 44,0, 41,9, 35,6, 32,3, 31,6, 27,1.

15 F. /2R\*, 3R\*, 4R\*, 6R\*/-2-Дифенилметил-3-/2-метоксибензиламино/6-фенил-1-азабицикло (2,2,2)октан (8)

Соединение 7 (357 мг, 0,904 ммоль), 2-метоксибензиламин (189 мг, 1,38 ммоль) и камфарсульфокислоту (2,0 мг) растворяют в толуоле (30 мг) и полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 дней в условиях дегидратирования MC 4A. Затем заменяют растворитель ТГФ и добавляют раствор 9-BBN (0,5 моль/л в ТГФ, 5,4 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 4 дней при комнатной температуре. После выпаривания растворителя остаток подщелачивают до pH = 13, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Сырое вещество очищают комбинированными методами; хроматографированием на колонке (силикагель,  $\text{MeOH}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ ), препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, 10%  $\text{MeOH}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  и кристаллизацией из  $\text{MeOH}$ , получая чистое соединение 8 (109 мг, 23%).

40 Т.пл. 107,1–107,9°C.

ИК(Нуйол): 1493, 1243  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,35–6,95 (м, 16H), 6,78–6,67 (м, 2H), 6,58 (дд, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 12 Гц, 1H), 3,63 (дд, J = 12,8 Гц, 1H), 3,58 (д, J = 13 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,38 (м, 1H), 3,27 (д, J = 13 Гц, 1H), 2,81 (дд, J = 8,44 Гц, 1H), 2,59–2,47 (м, 2H), 2,06 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,62–1,37 (м, 2H), 1,21 (м, 1H), 0,99 (м, 1H)

Примеры 2 и 3. /2R\*, 3R\*, 4R\*, 6R\*/- и /2R\*, 3R\*, 4R\*, 6R\*/-2-Дифенилметил-3-/2-метоксибензиламино/-6-фенетил-1-азабицикло[2,2,2]октан (10) и (11)

55 Соединение 6 превращают в смесь 10 и 11 через 9 тем же самым способом, как и 8 из 5.

9 - экзо-изомер (менее полярный).

$^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,44 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 9,2 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 219,9, 74,2, 57,3, 50,8, 41,8, 35,7, 34,3, 33,4; 32,7, 26,0.

9-эндо изомер (более полярный).

$^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,52 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,04 (д,  $J = 9,2$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 220,6, 72,6, 50,3, 49,2, 41,6, 41,4, 35,5, 32,3, 24,8.

/2R\*, 3R\*, 4R\*, 6R\*/-2-Дифенилметил-3-/2-метокси бензил/амино-6-фенетил-1-азабицикло[2,2,2]октан:

Т.пл. 110,0–114,7°C.

ИК(Нуйол): 1599, 1587, 1232  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,35–6,06 (м, 14H), 6,77–6,67 (м, 4H), 6,59 (дд,  $J = 7,4$ , 1,6 Гц, 1H), 4,61 (д,  $J = 12$  Гц, 1H), 3,59 (д,  $J = 13$  Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,42 (м, 1H), 3,27 (д,  $J = 13$  Гц, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,86 (дд,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,50 (м,

1H), 2,42–2,20 (м, 2H), 2,04 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,63–1,42 (м, 2H), 1,25–1,09 (м, 2H).

/2R\*, 3R\*, 4R\*, 6R\*/-2-Дифенилметил-

3-/2-метокси бензил/амино-6-фенетил-1-азабицикло[2,2,2]октан:

Т.пл. 122,4–125,3°C.

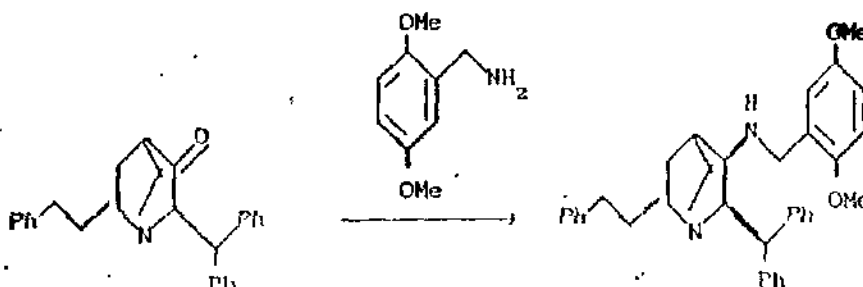
ИК(Нуйол): 1494, 1243, 1052  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,37–7,00 (м, 16H),

6,77 (т,  $J = 7,4$ , 1H), 6,71 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 3,59 (д,  $J = 14$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,32 (д,  $J = 14$  Гц, 1H), 3,32–3,26 (м, 1H), 2,91–2,80 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,33 (т,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,60–1,41 (м, 4H), 0,82 (м, 1H).

Схемы к примерам 1–3 см. на фиг. 4 и 5.

Пример 4.



/2R\*, 3R\*, 4R\*, 6R\*/-2-Дифенилметил-3-/2,5-диметоксибензил(амино-6-фенетил-1-азабицикло[2,2,2]октан.

Соединение примера 4 получают из соединения 7 и 2,5 диметоксибензиламина тем же способом, как в примере 1.

Т.пл. 123,5–124,8°C.

ИК(Нуйол): 1499, 1492, 1226  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,35–6,95 (м, 15H), 6,67 (дд,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 6, (д,  $J = 9$  Гц, 1H), 6,37 (д,  $J = 3$  Гц, 1H), 4,52 (д,  $J = 13$  Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,63 (м, 1H), 3,53 (д,  $J = 13$  Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,37 (м, 1H), 3,18 (д,  $J = 13$  Гц, 1H), 2,84 (дд,  $J = 7,5$ , 4,3 Гц, 1H), 2,60–2,44 (м, 2H), 2,10–1,68 (м, 5H), 1,50 (м, 2H), 1,20 (м, 1H), 1,01 (м, 1H).

Пример 5. /3R\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*-N,N-Диэтил-5-2,5-диметоксибензиламино-/6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (17)

А. цис-Метил-3-(диэтилкарбамоил)-1-(метоксикарбонилметил)-пипериин-4-карбоксилат (12)

цис-Метил-3-(диэтилкарбамоил)-1-(метоксикарбонилметил)-пипериин-4-карбоксилат 12 получают в соответствии с способом, описанным в Tetrahedron Letters, 1989, 30, Р. 5795–5798 и J. Chem. Soc., Perkintrans. 1, 1991, р. 409–420.

В. /3R\*, 4R\*/-N,N-Диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (13)

Раствор 12 (159 г, 0,503 моля) в толуоле (700 мл) добавляют по каплям в течение 2,5 ч к раствору трет-бутоксид калия (169 г, 1,51 моля) в толуоле (1,9 л) при 110°C в атмосфере азота. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (400 мл), затем образовавшиеся слои нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После этого органический слой отделяют, водный слой нейтрализуют и экстрагируют этилацетатом в течение 15 ч в аппарате непрерывной экстракции. Объединенные экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Перекристаллизация из этанола дает 13 (34,6 г 31%) в виде бесцветного кристалла. Stereoхимия определена по данным рентгеновского анализа,  $^{13}\text{C}$  и ЯМР.

ИК(KBr): 2975, 2915, 2875, 1726, 1629, 1483, 1462, 1454, 1434, 1410, 1382, 1368, 1296, 1253, 1141, 1081, 1052  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,6 (д,  $J = 8$  Гц, 1H), 3,5–3,1 (м, 8H), 3,0–2,9 (м, 2H), 2,5 (дд,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 2,2 (дд,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 1,2 (т,  $J = 7$  Гц, 3H), 1,1 (т,  $J = 8$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 215,4, 173,2, 62,5, 51,5, 45,9, 42,3, 42,0, 41,3, 40,5, 25,9, 15,0, 12,9.

С /3R\*, 4R\*/-N,N-Диэтил-5-оксо-6-бензилиден-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (14).

Смесь 13 (34,6 г, 154 ммоль), бензальдегид (17,4 г, 164 ммоль) и NaOH (6,5 г, 164 ммоль) в EtOH (400 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры полученные желтые кристаллы собирают фильтрованием и промывают холодным этанолом и сушат в вакууме, получая 14 (38,4 г, 128 ммоль). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая вторую часть (3,3 г, 11 ммоль) (всего 41,7 г, 139 ммоль, 90%).

ИК(KBr): 2990, 2930, 2975, 1706, 1640, 1453, 1445, 1427, 1315, 1260, 1136, 1094, 694 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,0 (дд, J = 8,6 Гц, 2H), 7,3 (м, 3H), 7,1 (с, 1H), 3,4-3,0 (м, 6H), 2,7 (дд, J = 5,0, 3,0 Гц, 2H), 1,2 (т, J = 7 Гц, 3H), 1,1 (т, J = 8 Гц, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 202,5, 172,9, 143,8, 134,1, 132,0, 129,3, 128,2, 125,2, 52,3, 47,7, 46,4, 43,5, 42,0, 41,9, 40,5, 25,9, 15,1, 13,1.

D. /3R\*, 4R\*, 6R\*/-N,N-Диэтил-5-оксо-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид и /3R\*, 4R\*, 6R\*/-N,N-диэтил-5-оксо-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (15) и (16)

1 л четырехгорлую склянку, оборудованную механической мешалкой-термометром, сушат открытым пламенем и продувают азотом. В эту склянку помещают CuBr(CH<sub>3</sub>SCN) 3,1 г, 15 ммоль, добавляют сухой ТГФ (400 мл и охлаждают до -50°C). К этой суспензии добавляют 3 моль/л (эфирного раствора) фенилмагни-брома (50 мл, 150 ммоль) по каплям в течение 20 мин и перемешивают в течение 30 мин при -60°C. В эту реакционную суспензию по каплям добавляют раствор 14 (45 г, 150 ммоль) в 400 мл сухого ТГФ (слегка нагретого для растворения) в атмосфере азота в течение 1 ч. После окончания добавления реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляют к реакционной смеси насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и органический слой промывают насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl до исчезновения голубой окраски. Промывные воды, окрашенные в голубой цвет, экстрагируют EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Сырой твердый продукт чистят хроматографически на силикагеле (гексан) EtOAc = 1:1 - 1:2 в качестве элюента, получая 1,2 ад-

дукт (1,2 г, 3,1 ммоль, 2%) и 1,4 аддукт 15 и 16 (54 г, 138 ммоль, 92%). Отношение продуктов 15/16 изменяют резким понижением температуры.

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 15 изомер: 7,43 (д, J = 7 Гц, 2H), 7,3-7,1 (м, 8H), 4,7 (д, J = 7 Гц, 1H), 4,4 (д, J = 7 Гц, 1H), 3,4-3,1 (м, 7H), 2,5-2,4 (м, 3H), 1,9-1,8 (м, 2H), 1,2 (т, J = 3 Гц, 3H), 1,1 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

10 16 изомер: 7,4-7,2 (м, 10H), 4,8 (д, J = 11 Гц, 1H), 3,96 (д, J = 11 Гц, 1H), 3,6-3,5 (м, 1H), 3,4-2,8 (м, 8H), 2,5-2,4 (м, 1H), 1,9-1,8 (м, 2H), 1,2-1,1 (м, 6H).

15 E. /3R\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*/-N,N-Диэтил-5-/2,5-диметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (17)

Четыреххлористый титан (3,99 мл 1 моль/л раствор в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3,99 ммоль) добавляют к смеси 2,5-диметоксибензиламина (1,31 г, 7,84 ммоль) триэтиламина (2,14 мл, 15,4 ммоль) и смеси 15 и 16 (отношение 15:16 = 11:8, 3,0 г, 7,68 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) в атмосфере азота при 0°C и перемешивают в течение 4 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 1N-водный раствор NaOH (около 10 мл) при 5°C и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. После отделения органического слоя водный слой экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют с получением 4,54 г сырого имина. Сырой имин используют для следующей стадии реакции без дальнейшей очистки. Раствор сырого имина в ТГФ (15 мл) добавляют к суспензии NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4,9 г, 23 ммоль) в растворе уксусной кислоты (13 мл) в ТГФ (10 мл) при 10°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь выливают в 1N-водный раствор NaOH (30 мл) при 5°C и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенное масло чистят хроматографически на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EOAc = 2:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100:0,5 - 100:3) с получением 17 (1,44 г, 2,7 ммоль, 35%).

Т.пл. 143,7-145,6°C.

ИК(KBr): 2965, 2935, 2885, 1621, 1494, 1483, 1475, 1465, 1453, 1431, 1241 см<sup>-1</sup>.

55 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,3-6,9 (м, 10H), 6,6 (шир. с, 2H), 6,4 (шир. с, 1H), 4,65 (д, J = 11 Гц, 1H), 3,9-3,05 (м, 8H), 3,7 (с, 3H), 3,6 (с, 3H), 2,9-2,6 (м, 4H), 2,5-2,35 (м, 2H), 1,75-1,45 (м, 2H), 1,2 (т, J = 7 Гц, 3H), 1,1 (т, J = 7 Гц, 3H)



Пример 6. /3R\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*/-N,N-Диэтил-5-/2-метоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (18)

Соединение 18 получают в соответствии со способом получения соединения 17 (NaBH<sub>4</sub> используют для восстановления неочищенного имина). Стереохимию 18 определяют по данным <sup>1</sup>H-ЯМР и H-H COSY ЯМР. Т.пл. 121,2-122,6°C.

ИК(KBr): 3325, 2980, 2940, 2890, 1616, 1491, 1460, 1452, 1440, 1431, 1269, 1244, 1103, 1046, 1032 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,3 - 7,0 (м, 11H), 6,7-6,6 (м, 2H), 6,3 (д, J = 7 Гц, 1H), 4,6 (д, J = 12 Гц, 1H), 3,9-3,1 (м, 8H), 3,6 (с, 3H), 2,8 - 2,65 (м, 4H), 2,5-2,3 (м, 2H), 1,8-1,4 (м, 2H), 1,2 (т, J = 7 Гц, 3H), 1,1 (т, J = 7 Гц, 3H).

Пример 7. (3R\*, 4S\*, 5R\*, 6R\*)-N,N-Диэтил-5-/2,5-диметоксибензиламино/-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (19)

Смесь 17 (506 мг, 0,93 ммоль) и 20%-MeONa (MeOH (140 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси полученную белую суспензию выливают в раздробленный лед и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Полученное сырое твердое вещество очищают хроматографически на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1) с получением 19 (0,46 г, 0,8 ммоль, 92%).

Т.пл. 167,8 - 168,2°C.

ИК(KBr): 2980, 2940, 2800, 1632, 1503, 1463, 1451, 1431, 1268, 1048 см<sup>-1</sup>.

Пример 8. /2R\*, 3R\*, 5S\*/-5-/N,N-диэтиламинометил/-3-/2,5-диметоксибензиламино/-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан (20)

Раствор 19 (300 мг, 0,55 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) добавляют к суспензии LiAlH<sub>4</sub> (105 мг, 2,75 ммоль) в 4 мл сухого ТГФ при 5°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/10 H<sub>2</sub>O (2 г) добавляют к реакционной смеси и перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре. Суспензию фильтруют и твердое вещество промывают сухим ТГФ. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученное масло растворяют в 2 мл ацетона и добавляют CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (159 мг, 1,65 ммоль) к раствору неочищенного масла в ацетоне (2 мл). Образующийся осадок собирают фильтрованием и сушат в вакууме с получением 20 (254 мг, 0,31 ммоль, 57%).

Т.пл. 239,7-242,2°C (с разложением).

ИК(KBr): 3455, 2980, 2950, 1504, 1466, 1227, 1203, 1196, 1059, 1051, 1044 см<sup>-1</sup>.

Схемы к примерам 5-8 см на фиг. 6-8.

Пример 9. А. /3R\*, 4R\*/-N,N-Диэтил-6-дифенилметил-5,5-этилендиокси-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (21)

Смесь (3R\*, 4R\*)-N,N-диэтил-6-дифенилметил-5-оксо-1-азабицикло-[2,2,2]октан-3-карбоксамида (10 г, 26 ммоль), 1,2-бис(триметилсилилокси)этана 6 г, 29 ммоль, триметилсилилхлорида (20 мл) и этиленгликоля (50 мл) нагревают при 100°C в течение 3 ч. После удаления побочных продуктов отгонкой (93°C атмосферное давление) смесь выливают в холодный водный раствор бикарбоната (NaHCO<sub>3</sub>) (250 мл) и экстрагируют метилхлоридом (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (100 мл) три раза. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Сырой продукт очищают перекристаллизацией из смеси этилацет (EtOAc) (гексан с получением 21) 1:2 смесь в 6 положении, 23 ммоль, 88%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 4,64 (д, J = 12,1 Гц, Ph2CHCHN одного изомера), 4,33, 4,28 (д+д, J = 12 Гц, пара Ph2CHCHN другого изомера) MS (D1-E1):M/z = 434 (M<sup>+</sup>).

В. (3R\*, 4S\*)-N,N-Диэтил-6-дифенилметил-5,5-этилендиокси-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (22).

Суспензию 21 (9,8 г, 22 ммоль) в метоксиде натрия (28% в MeOH, 400 г) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 9 ч. Полученный раствор выливают на лед (300 мл) и экстрагируют (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 150 мл три раза. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Сырой продукт очищают перекристаллизацией из этанола (EtOH) с получением 22 (1:4 смесь в 6-положении, 8,4 г, 19 ммоль, 87%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 4,40 (д, J = 12,1 Гц, Ph2CHCHN одного изомера), 4,34, 3,93, (д+д, J = 12,5 Гц, пара Ph2CHCHN и Ph2CHCHN другого изомера) MS (D1-E1):M/z=434 (M<sup>+</sup>).

С. (3R\*, 4S\*)-N,N-Диэтил-6-дифенилметил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (23)

Раствор 22 (6,5 г, 15 ммоль) в 6N-HCl водн. раствор (100 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 10 ч. К получающемуся раствору добавляют гидроксид натрия (NaOH) (24 г) в воде (100 мл) и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) 4 раза. Объединенные экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Сырой

продукт очищают перекристаллизацией из этанола с получением 23 (1:1 смесь в 6-положении, 10 ммоль, 68%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 4,71, 3,95 (д+д, J = 5,7 Гц, пара Ph<sub>2</sub>CHCH и Ph<sub>2</sub>CHCH одного изомера), 4,47, 4,03 (д+д, J = 8,4 Гц, пара Ph<sub>2</sub>CHCH и Ph<sub>2</sub>CHCH другого изомера).

D. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-Диэтил-5-(2,5-диметоксибензиламин)-6-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоксамид (24)

Смесь 23 (3,9 г, 10 ммоль), 2,5-диметоксибензиламина (1,9 г, 11 ммоль) (Acta. Chem. Scand, 25, p. 2629 (1971) и камфорсульфокислоты (120 мл) в толуоле (40 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч с удалением воды и затем удаляют растворитель. Остаток растворяют в небольшом количестве ТГФ (около 5 мл) и этот раствор добавляют к раствору триацетоксиборгидрида натрия (5,3 г, 25 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и растворитель удаляют. Добавляют воду (25 мл) и смесь нейтрализуют NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют EtOAc три раза. Сырой продукт очищают перекристаллизацией из EtOAc с получением 24 (2,4 г, 4,4 ммоль, 44%).

Т.пл. 153,1–154,1°C.

ИК(KBr). 1634, 1501, 1466, 1447, 1432, 1266, 1227 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,03–7,37 (м, 1H), 6,68 (дд, J = 8,8 Гц, 2,5 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 8 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,05–3,77 (м, 9H), 2,92 (дд, J = 8,1 Гц, 4,4 Гц, 1H), 2,54–2,89 (м, 3H), 2,11 (шир. 1H), 1,70–1,79 (м, 2H), 1,15 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,11 (т, J = 7 Гц, 3H).

Пример 10. (2R\*, 3R\*, 4R\*, 5R\*)-5-(N,N-диэтиламинометил)-3-(2,5-диметоксибензиламино)-2-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]октан (25)

К суспензии литийалюминийгидрида (80 мл, 2,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют 24 (220 мг, 0,41 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/10 H<sub>2</sub>O (320 мг, 1 ммоль) и затем смесь перемешивают в течение 10 мин. После удаления осадка раствор концентрируют. Остаток растворяют в гексане (20 мл), затем фильтруют и концентрируют с получением 25 (210 мг, 0,39 ммоль, 95%) в виде бесцветного масла.

ИК(KBr). 3430, 2935, 1499, 1467, 1459, 1450, 1226, 1050, 702 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,03–7,41 (м, 1H), 6,68 (дд, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,68 (дд, J = 12,7, 7,9 Гц, 1H), 3,58 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,23 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,10–3,25 (м, 1H), 2,85–2,95 (м, 2H), 2,35–2,60 (м, 7H), 2,29 (дд, J = 13,2, 2,5 Гц, 1H), 2,12 (шир. 1H), 1,70–1,90 (м, 2H), 1,26–1,43 (м, 1H), 1,01 (т, J = 7,1 Гц, 6H).

Схемы к примерам 9–10 см. на фиг. 9–10.

Соединения примеров 11 и 12 получают способом, аналогичным способу получения соединений примера 2 и примера 3, и очищают с использованием хроматографии, препаративной тонкослойной хроматографии и перекристаллизации их димезилатной соли из ацетона.

Пример 11. (2R\*, 3R\*, 4S\*, 6R\*)-3-(2,5-диметоксибензиламино)-2-дифенилметил-6-фентил-1-азабицикло [2,2,2] октан димезилат

Т.пл. 228,4–232,3°C.

ИК(Нуйол): 1154, 1039 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,37–7,01 (м, 15H), 6,69 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,50 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,70 (дд, J=12,4, 7,9 Гц, 1H), 3,57–3,52 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,31–3,21 (м, 1H), 3,23 (д, J=13 Гц, 1H), 2,91–2,90 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,32 (м, 2H), 2,12, 1,97 (м, 2H), 1,59–1,30 (м, 4H), 0,81 (м, 1H).

Пример 12. (2R\*, 3R\*, 4R\*, 6S\*)-3-(2,5-диметоксибензиламино)-2-дифенилметил-6-фентил-1-азабицикло [2,2,2] октан димезилат

Т. пл. 207,5–212,0°C.

ИК (Нуйол): 1502, 1163, 1039 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,34–7,06 (м, 13H), 6,72–6,53 (м, 4H), 6,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,53 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,43 (м, 1H), 3,20 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,50–2,26 (м, 3H), 2,03 (шир.с, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,65–1,43 (м, 2H), 1,20–1,05 (м, 2H).

Схемы к примерам 11–12 см. на фиг. 11

Пример 13. (2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-(2,5 адиметоксибензил)амино-6-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]октан-2-карбоксамид (35)

A. 4-Метоксикарбонил-пиридин-2-карбоновая кислота (26)

Соединение 26 получают в соответствии со способом, предложенным в J. de Pharmacie de bel Gieue, 1969, 24,3–24.

B. Метил-2-диметилкарбомоил-пиридин-4-карбоксилат (28)

Смесь соединения 26 (73 г, 0,4 моля) и тионилхлорида (88 мл, 1,2 моля) в толуоле (200 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем толуол удаляют при пониженном давлении. Полученный светло-зеленый хлорид кислоты 27 используют без дальнейшей очистки. Раствор хлорида кислоты 27 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляют к суспензии диметиламингидрохлорида (98,6 г, 1,2 моля) и триэтиламина (1,3 моля в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) при 0°C по каплям в течение 10 мин и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду (200 мл), водный слой экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои промывают 1N раствором NaOH, рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Сырое твердое вещество чистят хроматографически на короткой колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$  используют в качестве элюента) и получают соединение 28 (47 г, 226 ммоль, 56%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,74 (дд, J = 5,1 Гц, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,90 (дд, J = 5,2 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 3,08 (с, 3H).

С. Метил-2-диметилкарбамоил-1-(метоксикарбонилметил(пиперидин) 4-карбоксилат (29)

Смесь соединения 28 (55,4 г, 0,27 ммоль), конц. HCl (16 мл) в MeOH (62 мл) подвергают гидрированию на окиси платины (1 г) при давлении 8 кг/см<sup>2</sup> в течение 24 ч. Катализатор удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и полученное масло используют без дальнейшей очистки. Смесь сырого промежуточного гидрохлорида, метилбромацетата (61 г, 0,4 моля) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (73,5 г, 0,53 моля) в толуоле (200 мл) нагревают при 70°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, добавляют  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и экстрагируют EtOAc (200 мл 2). Объединенные органические экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Сырое масло чистят хроматографически на силикагеле, используя EtOAc в качестве элюента, и получают 29 (69,8 г, 0,26 моля, 97%)

ИК (чистое вещество) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3455, 2955, 1735, 1726, 1648, 1636, 1498, 1435, 1249, 1205, 1198, 1169, 1138, 1094.

D. (2R\*, 4S\*)-2-бензилиден-6-диметилкарбамоил-3-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан и (2R\*, 4S\*)-2-бензилиден-6-диметилкарбамоил-3-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан (32) и (33).

Раствор 29 (30 г, 111 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляют по каплям в течение

0,5 ч к раствору т-бутоксид калия (37,4 г, 333 ммоль) в толуоле (400 мл) при 110°C в атмосфере азота. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 0,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. После выпаривания растворителя добавляют воду (200 мл) к остатку и доводят pH смеси до 7 концентрированной HCl и концентрируют. Коричневый остаток чистят хроматографически на силикагеле ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 10:1$  в качестве элюента) и получают коричневое масло (11,9 г). Смесь полученного сырого масла, рассола (1 мл) в DMSO (10 мл) нагревают при 100°C в течение 1,5 ч и концентрируют при пониженном давлении. Смесь остатка, бензальдегида (11,8 г, 111 ммоль) в EtOH (30 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч и концентрируют. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл 3). Объединенные органические экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Сырое масло чистят хроматографически на силикагеле ( $\text{EtOAc}:\text{гексан} = 1:1$  в качестве элюента) и получают соединение 32 (7,65 г, 26,9 ммоль, 24,2% и 33) 200 мг, 0,7 ммоль, 0,6%).

Данные соединения 32:

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,82-7,79 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 3,91 (дд, J = 10,6 Гц, 1H), 3,33-3,07 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,96-2,81 (м, 1H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 204,2, 169,1, 141,1, 133,5, 131,4, 129,2, 127,8, 56,8, 47,8, 39,6, 35,3, 25,8, 25,4.

Данные соединения 33:

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,97-7,93 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 3H), 7,08 (1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,31-3,20 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 2H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 205,3, 168,9, 143,7, 132,9, 131,6, 129,4, 128,0, 124,6, 56,4, 42,4, 40,1, 37,3, 35,8, 25,8, 25,0.

E. (2R\*, 4S\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-оксо-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (34)

Соединение (34) получают в соответствии с тем же самым способом, что и соединение (3R\*, 4R\*, 6R\*)-N,N-диэтил-5-оксо-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (15).

ИК (KBr): 1723, 1644  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,29-7,07 (м, 10H), 4,29 (д, J = 10 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 10 Гц, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,01-2,81 (м, 2H), 2,97 (с,

3Н), 2,66–2,46 (м, 2Н), 2,62 (с, 3Н), 2,05–1,75 (м, 3Н).

<sup>13</sup>С-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 218,5, 169,9, 143,6, 142,8, 128,2, 128,0, 127,8, 127,7, 126,1, 125,9, 66,8, 56,6, 49,8, 42,9, 41,1, 36,4, 36,1, 28,9, 24,2.

F. (2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-(2,5-диметоксибензил(амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (35)

Смесь соединения 34 (2,22 г, 6,13 ммоль), 2,5-диметоксибензиламина (1,23 г, 7,36 ммоль) и CSA (камфарсульфокислоты) (20 мг) в толуоле (50 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч с ловушкой водяной Дина-Старка. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой имин используют для следующей стадии без очистки. Раствор сырого имина в сухом ТГФ (20 мг) добавляют к раствору NaBH (OAc)<sub>3</sub> (3,9 г, 18,4 ммоль) и уксусной кислоты (3 мл) в сухом ТГФ (20 мл) при 5°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Величину pH доводят до 10 добавлением 1N NaOH и экстрагируют EtOAc (20 мл<sub>3</sub>). Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Сырое масло чистят хроматографически на силикагеле (EtOAc : гексан = 1:1 в качестве элюента) и получают бесцветное масло. Масло очищают перекристаллизацией из MeOH с получением соединения 35 в виде бесцветных кристаллов (2,21 г, 4,3 ммоль, 70%).

Т.пл. 171,3–174,5°C.

ИК(KBr): 2940, 2875, 2835, 2800, 1644, 1504, 1463, 1450, 1307, 1225, 1049, 825, 705 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,29–7,00 (м, 10Н), 6,67 (дд, J = 9,3 Гц, 1Н), 6,60 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 6,37 (д, J = 3 Гц, 1Н), 4,39 (д, J = 12 Гц, 1Н), 3,74 (с, 3Н), 3,55–3,44 (м, 2Н), 3,48 (с, 3Н), 3,46–3,20 (м, 2Н), 2,96 (дд, J = 8,4 Гц, 1Н), 2,72 (с, 3Н), 2,59–2,51 (м, 1Н), 2,43–2,35 (м, 1Н), 2,21–2,11 (м, 1Н), 2,11 (с, 3Н), 1,97–1,89 (м, 1Н), 1,59–1,49 (м, 1Н), 1,29–1,18 (м, 1Н).

Пример 14. (2R\*, 4S\*, 5R\*, 6R\*)-N,N-диметил-5-(2,5-диметоксибензил(амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (36)

Указанное в названии соединение 36 получают способом, аналогичным способу примера 13. Соединение получают из другой фракции сырого масла описанного в стадии F примера 13 в виде бесцветного масла и очищают перекристаллизацией

из MeOH с получением бесцветных кристаллов (244 мг, 0,5 ммоль, 8%).

Т.пл. 176,2–178,9°C.

ИК(KBr): 2945, 2860, 2835, 1635, 1597, 1493, 1459, 1281, 1220, 1053, 1027, 704 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,35–6,97 (м, 10Н), 6,70–6,61 (м, 3Н), 4,30 (д, J = 13 Гц, 1Н), 3,85–3,67 (м, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 3,71 (с, 3Н), 3,52 (д, J = 14 Гц, 1Н), 3,32 (дд, J = 11,5 Гц, 1Н), 3,25 (д, J = 14 Гц, 1Н), 3,05–2,98 (м, 1Н), 2,76–2,61 (м, 3Н), 2,75 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н), 2,14 (шир. с, 1Н), 1,66–1,50 (м, 2Н), 1,25–1,11 (м, 3Н).

Схемы к примерам 13–14 см. на фиг. 12–14.

Пример 15. (2R\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*)-2-N,N-диметил-5-(2,5-диметоксибензил(амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (39)

A. (2R\*, 4R\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-оксо-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид и (2R\*, 4R\*, 6S\*)- и N,N-диметил-5-оксо-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (37 и 38)

Смесь соединений 37 и 38 получают тем самым способом, который описан для получения (3R\*, 4R\*, 6R\*)-N,N-диэтил-5-оксо-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (15).

ИК(KBr): 2935, 1733, 1726, 1634, 1493, 1452 см<sup>-1</sup>.

B. (2R\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*)-2-N,N-диметил-5-(2,5-диметоксибензил(амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (39)

Указанное в названии соединение (39) получают с 22% выходом и выделяют в форме дигидрохлоридной соли (2HCl).

Т.пл. 224,6–228,0°C (разл.) (2HCl соль).

ИК(KBr): 3435, 3175, 2960, 2925, 1663, 1575, 1510, 1235, 1040, 715 см<sup>-1</sup> (2HCl соль).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> свободная форма): 7,35–6,97 (м, 10Н), 6,67 (дд, J = 9,3 Гц, 1Н), 6,60 (д, J = 9 Гц, 1Н), 6,39 (д, J = 3 Гц, 1Н), 4,52 (д, J = 12 Гц, 1Н), 3,72 (с, 3Н), 3,57–3,50 (м, 2Н), 3,46 (с, 3Н), 3,36 (шир. д., J = 8,4 Гц, 1Н), 3,24 (д, J = 13 Гц, 1Н), 3,19–3,30 (м, 1Н), 2,96 (дд, J = 8,4 Гц, 1Н), 2,78 (с, 3Н), 2,67–2,59 (м, 1Н), 2,30–2,21 (м, 1Н), 2,17 (с, 3Н), 1,81–1,72 (м, 1Н), 1,45–1,36 (м, 2Н).

Пример 16 (2R\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*)-2-N,N-диметил-5-(2,5-диметоксибензил(амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (40)

Указанное в названии соединение (40) получают с выходом 7%, способом, опи-

санным выше для получения соединения (39).

ИК (чистое вещество) (свободная форма): 2940, 1634, 1495, 1226  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (свободная форма): 7,37–7,01 (м, 10H), 6,72–6,64 (м, 2H), 6,39 (д,  $J = 2$  Гц, 1H), 4,52 (д,  $J = 12$  Гц, 1H), 4,03 (шир. т.,  $J = 8$  Гц, 1H), 3,90 (дд,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,44 (д, 3–2,8 Гц, 1H), 3,90 (дд,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,44 (д,  $J = 8$  Гц, 1H), 3,15 (д,  $J = 8$  Гц, 1H), 2,84–2,72 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,29–2,12 (м, 2H), 1,78–1,71 (м, 2H), 1,55–1,43 (м, 1H).

Пример 17. (2R\*, 3R\*, 4R\*, 6S\*)-3-(2,5-диметоксибензил)амино-2-дифенилметил-6-гидроксиметил-1-азабицикло[2,2,2]октан (41)

В суспензию литийалюминийгидрида ( $\text{LiAlH}_4$ ) (92 мг, 2,4 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют раствор соединения 35 (417 мл, 0,8 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляют  $\text{Na}_2\text{SO}_4/10 \text{ H}_2\text{O}$  к реакционной смеси и перемешивают в течение 30 мин. После охлаждения удаляют твердые вещества фильтрованием и промывают ТГФ. Фильтрат выпаривают, добавляют избыток 10%  $\text{HCl}$  (MeO и концентрируют). Полученное масло чистят перекристаллизацией из MeOH-эфир. Белые кристаллы собирают фильтрованием и сушат в вакууме, получая соединение 41  $2\text{HCl}$  (240 мг, 0,44 ммоль, 55%).

Т.пл. 206,2–207,9°C ( $2\text{HCl}$  соль).

ИК(KBr): 3490, 3430, 3210, 3130, 1505, 1450, 1229, 1047, 1040, 748, 710  $\text{см}^{-1}$  ( $2\text{HCl}$  соль)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (свободная форма): 7,33–7,05 (м, 10H), 6,67 (дд,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 6,60 (д,  $J = 9$  Гц, 1H), 6,37 (д,  $J = 3$  Гц, 1H), 4,51 (д,  $J = 12$  Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,56–3,40 (м, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,27–3,18 (м, 3H), 2,89–2,75 (м, 2H), 2,60–2,51 (м, 1H), 2,19–2,13 (м, 1H), 1,96–1,88 (м, 1H), 1,72–1,62 (м, 1H), 1,37–1,25 (м, 1H), 0,94–0,86 (м, 1H).

Схемы к примерам 15–17 см. на фиг. 15–16.

Пример 18. -(2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-(5-изопропил-2-метоксибензил)-амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (45)

А. 5-изопропил-2-метоксибензиламин (44)

5-изопропил-2-метоксибензилхлорид 42 получают в соответствии со способом, описанным в японском патенте (Кото) 501127/1983.

Смесь полученного соединения 42 (80 г, 0,37 моля) и азид натрия ( $\text{NaN}_3$ ) (28,6 г, 0,44 моля) в диметилформамиде (ДМФА) (200 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные  $\text{Et}_2\text{O}$  экстракты промывают водой и рассолом и сушат над сульфатом магния ( $\text{MgSO}_4$ ). После выпаривания растворителя, полученный азид 43 используют без дальнейшей очистки. Сырой азид 43 гидрируют над двуокисью платины ( $\text{PtO}_2$ ) (1 г) при давлении 2  $\text{кг/см}^2$  в течение трех дней. Катализатор удаляют фильтрованием на целитовом фильтре, промывают MeOH. Объединенные фильтраты концентрируют, полученный сырой амин чистят разгонкой (т. кип. 93–98°C 0,2 мНг) и получают бесцветное масло 44 (21,6 г, 0,12 моля, 33%).

Данные соединения 43 (азид):

ИК (чистое вещество): 2105  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,18 (дд,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J = 2$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J = 8$  Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,87 (геп,  $J = 7$  Гц, 1H), 2,22 (д,  $J = 7$  Гц, 6H).

Данные соединения 44 (амин):

ИК (чистое вещество): 2960, 1498, 1458, 1294, 1250, 1032  $\text{см}^{-1}$

$^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,10–1,07 (м, 2H), 6,82–6,78 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 2,86 (геп,  $J = 7$  Гц, 1H), 1,22 (д,  $J = 7$  Гц, 6H).

В. (2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-(5-изопропил-2-метоксибензил)амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамид (45)

Соединение 45 получают таким же образом, как соединение 35. Соединение 45 выделяют в форме дигидрохлорид пентагидратной соли.

Т.пл. 168,9–174,6°C (с разложением).

ИК(KBr): 3410, 3190, 2965, 1656, 1505, 1454, 1257, 1029, 710  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{CDCl}_3$ ): (свободная форма): 7,31–6,98 (м, 11H), 6,64–6,59 (м, 2H), 4,41 (шир. д,  $J = 12$  Гц, 1H), 3,36–3,18 (м, 5H), 3,49 (с, 3H), 3,00–2,95 (м, 1H), 2,80–2,69 (с, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,60–2,51 (м, 1H), 2,40–2,35 (м, 1H), 2,22 (шир. с, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,00–1,89 (м, 1H), 1,60–1,50 (м, 1H), 1,30–1,18 (м, 7H).

Схему к примеру 18 см. на фиг. 17.

Пример 19. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (49)

А. (3R\*, 4S\*)-6-дифенилметил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота гидрохлорид (46)

Раствор (3R\*, 4S\*)-N,N-диэтил-6-дифенилметил-5-этилендиокси-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (5,2 г, 12 ммоль) в 6N-HCl (150 мг) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Полученный осадок собирают и сушат и получают 46 (1,7 г, 4,6 ммоль), 38%; 46: (3R\*, 4R\*), изомер - 4:1). Это соединение используют без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>3</sub>): 5,70, 4,81 (д+д, J = 11 Гц, пара Ph 2CHCH и Ph 2CHCH).

В. (3R\*, 4S\*)N,N-диметил-6-дифенилметил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоноамид (47)

Суспензию 46 (2,1 г, 6,6 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (0,65 г, 8,80 ммоль) в ДМФА (30 мл) обрабатывают триэтиламин (1,3 г, 13 ммоль) при комнатной температуре. К этой суспензии добавляют диэтилцианфосфонат (1,2 г, 7,3 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,67 г, 6,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, выливают в водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагируют EtOAc три раза. Объединенные экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Эту смесь чистят хроматографически на колонке с силикагелем (гексан:EtOAc = 1:4) и получают 47 в виде единственного изомера в 3-положении (1,4 г, 3,9 ммоль, 60%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 4,49, 4,02 (д+д, J = 8 Гц; пара Ph 2CHCH и Ph 2CHCH одного изомера), 4,66, 3,96 (д+д, J = 8 Гц, пара, Ph 2CHCH и Ph 2CHCH другого изомера).

Смесь 47 (3,9 г, 10 ммоль), 2,5-диметоксибензиламина (1,9 г, 11 ммоль), камфарсульфокислоты (120 мг) в толуоле (40 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником с удалением воды в течение 8 ч и затем удаляют растворитель. Остаток растворяют в небольшом количестве ТГФ (5 мл) и этот раствор добавляют к раствору триацетоксиборгидрида натрия (5,3 г, 25 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и растворитель удаляют. Добавляют воду (25 мл) и смесь нейтрализуют бикарбонатом натрия (NaHCO<sub>3</sub>) и экстрагируют этилацетатом (EtOAc) три раза. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Сырой продукт чистят перекристаллизацией из EtOAc, получая 49 (2,4 г, 4,4 ммоль, 44%).

С. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диметил-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилме-

тил-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоксамид (49)

Т.пл. 142,0–142,9°C.

ИК(KBr): 1637, 1499 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,03–7,37 (м, 10H), 6,69 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,39 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,05–3,82 (м, 9H), 2,96 (с, 6H), 2,62–2,95 (м, 4H), 2,17 (шир. 1H), 1,62–1,77 (м, 2H).

Пример 20. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (50)

А. (3R\*, 4S\*)диметил-6-дифенилметил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (48)

Суспензию 47 (1,1 г, 3,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывают триэтиламином (0,66 г, 6,6 ммоль) при комнатной температуре. К этой суспензии добавляют этилхлорформат (0,36 г, 3,3 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляют водный раствор NH<sub>3</sub> (0,67 г, 6,7 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, выливают в воду и экстрагируют EtOAc три раза. Объединенные экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют, получая 48 (1,2 г, 3,0 ммоль, 90% 4:1 смеси изомеров в 3-положении). Этот продукт используют без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 4,43, 3,98 (д+д, J = 9 Гц; пара Ph 2CHCH и Ph 2CHCH одного изомера), 4,51, 4,28 (д+д, J = 8 Гц, пара Ph 2CHCH и Ph 2CHCH другого изомера).

В. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (50)

Смесь 48 (1,2 г, 3 ммоль), 2,5-диметоксибензиламина (0,6 г, 3,3 ммоль), камфарсульфокислоты (45 мг) в толуоле (15 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником, удаляя воду в течение 3 ч, и затем удаляют растворитель. Остаток растворяют в небольшом количестве ТГФ (3 мл) и этот раствор добавляют к раствору триацетоксиборгидрида натрия (1,7 г, 8 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и растворитель удаляют. Добавляют воду и смесь нейтрализуют NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют EtOAc три раза. Объединенные экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Перекристаллизация из MeOH ацетона дает побочный продукт. Маточный раствор концентрируют и остаток чистят перекристаллизацией из

MeOH(EtOAc, получая 50 (0,7 г, 0,56 ммоль, 19%).

Т.пл. 127–129°C.

ИК(KBr): 3350, 1686, 1493  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,05–7,32 (м, 10H), 6,69 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,36 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,48–3,75 (м, 3H), 2,95–3,26 (м, 6H), 2,11 (шир., 1H), 2,59–2,62 (м, 1H), 2,37–2,50 (м, 2H), 1,76–1,89 (м, 1H).

Схемы к примерам 19–20 см. на фиг. 18–19.

**Пример 21.** (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота гидрохлорид (51)

Раствор соединения 50 (100 мг, 0,2 ммоль) в концентрированной HCl (2 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подщелачивают водным раствором  $\text{NH}_3$  и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  дважды. Объединенные экстракты сушат и концентрируют. Добавляют 10% HCl-MeOH и выпаривают. Полученный осадок перекристаллизуют из MeOH-эфира, получая 51 (30 мг, 0,054 ммоль, 27%).

Т.пл. 230°C.

ИК(KBr): 2945, 1726, 1503, 1451  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,95–7,32 (м, 10H), 6,65 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,70–3,70 (м, (м, 7H), 2,31–2,60 (м, 3H), 1,67–1,85 (м, 1H), 1,33–1,49 (м, 1H).

Схему к примеру 21 см. на фиг. 20.

**Пример 22.** В. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диэтил-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (52)

Указанное в названии соединение 52 получают в соответствии с способом, каким получено соединение 24 из соединения 23 (пример 9), и выделяют в форме гидрохлоридной соли.

ИК (свободный амин, KBr): 3450, 1633, 1499, 1443, 1248, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (свободный амин,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,37–7,04 (м, 10H), 7,01 (дд, J = 2,8, 6,7 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,70–3,50 (м, 4H), 3,53 (с, 3H), 3,38–3,07 (м, 5H), 2,96 (дд, J = 4,2, 7,9 Гц, 1H), 2,90–2,56 (м, 4H), 2,17 (шир. с, 1H), 1,84–1,73 (м, 2H), 1,20 (д, J = 7,3 Гц, 6H), 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,11 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Схему к примеру 22 см. на фиг. 21.

**Пример 23.** Цис-4-аллил-3N-(2,5-диметоксибензил)амино-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан (61)

А. Этил N-Вос-изонипеконат (54)

Этил изонипекотинат 53 (25,83 г, 164 ммоль), растворенный в 25 мл ТГФ, медленно добавляют к раствору ди-трет-бутил дикарбоната (37,2, 70 ммоль) при комнатной температуре. Немедленно протекает реакция и наблюдается выделение  $\text{CO}_2$ . Растворитель удаляют выпариванием и остаток разгоняют в вакууме. После приведенного выше удаления (80–100°C) собирают фракцию при 12°C при 1,5 мм Hg, получая 38,3 г этил N-Вос-изонипекотината 54 (161 ммоль, 92%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,14 (кв, J = 7 Гц, 2H), 4,03 (шир. д. 2H), 2,83 (шир. т. 2H), 2,43 (тт, J = 10,9, 3,9 Гц, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,26 (т, J = 7 Гц, 3H).

В. 4-аллил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-он (57)

Этил N-Вос-изонипеконат 54 (33,56, 131 ммоль), растворенный в 15 мл ТГФ, медленно добавляют к IDA полученному из диизопропиламина (25,2 мл, 179 ммоль), n-бутиллитий 1,59 M в гексане, 96 мл, 153 ммоль) и 300 мл ТГФ при -60°C. Скорость добавления контролируют путем сохранения внутренней температуры ниже -60°C. После окончания добавления реакционную смесь нагревают до -25°C и затем вновь охлаждают до -60°C. Добавляют аллилбромид (12,4 мл, 143 ммоль) к раствору этюля (<-60°C) и смесь нагревают вплоть до -5°C. После подавления реакции уксусной кислотой (17,6 мл) при -60°C растворитель удаляют выпариванием. Остаток подвергают обработке обычным способом (экстракция этилацетатом при pH = 6,0, промывание рассолом, сушка над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрирование выпариванием), получая сырой продукт (40,13 г) этил N-Вос-4-аллил-изонипекотинат 55.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,68 (м, 1H), 5,08–5,0 (м, 2H), 4,17 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,86 (шир. д, J = 13 Гц, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,27 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,38 (м, 2H), 1,26 (т, J = 7,1, 3H).

Полученный сырой продукт разбавляют 20 мл этилацетата и смешивают с 60 мл трифторуксусной кислоты. Через 4 ч реакции при комнатной температуре смесь концентрируют выпариванием и последующим совместным выпариванием с толуолом, получая этил-4-аллил-изонипекотинат, в форме его соли с трифторуксусной кислотой (TFA)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,60 (шир. с, 1H), 8,30 (шир. с, 1H), 5,68–5,56 (м, 1H), 5,15–5,06



(м, 2H), 4,22 (кв. J = 7,1 Гц, 2H), 3,39 (шир. д., J = 12 Гц, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,36-2,31 (м, 4H), 1,73 (м, 2H), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3).

Сырую соль TFA этил 4-аллил-изонипекотината и этилбромацетат (23 г, 141 ммоль) растворяют в толуоле. К данному раствору добавляют безводный  $K_2CO_3$  (70,7 г, 512 ммоль) и полученную суспензию нагревают до 80°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждают и доводят до pH = 8,0 разбавленной HCl. Полученный раствор подвергают обработке обычным способом (экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом, сушат над  $Na_2SO_4$ , концентрируют выпариванием), получая 37,4 сырого этил-4-аллил-этоксикарбонилметил-изонипекотината 56.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 5,68 (м, 1H), 5,06-4,99 (м, 2H), 3,22-4,12 (м, 4H), 3,19 (с, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,36-2,21 (м, 4H), 2,15 (д, J = 13 Гц, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,264 (т, J = 7 Гц, 3H), 1,256 (т, J = 7 Гц, 3H).

Трет-бутоксид калия суспендируют (35,84 г, 320 ммоль) в 100 мл толуола и кипятят с обратным холодильником. К этой суспензии постепенно добавляют сырой этил 4-аллил-N-этоксикарбонилметилзонипекотат 56, полученный выше. Реакцию гасят 120 мл воды и смесь нагревают при 80°C в течение ночи. Добавляют 6N-HCl (54 мл) к смеси, которую перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят до pH = 8,0 разбавленной HCl. Полученный раствор обрабатывают обычным способом (экстрагируют метилхлоридом при pH = 13,5, промывают рассолом, сушат над  $Na_2SO_4$ , концентрируют выпариванием), получая сырой хинуклидиновый продукт, который перегоняют в вакууме. Собирают фракцию при 122°C и 15 мм Hg, получая 4-аллил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-он 57 (15,35 г, 72% от 54).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 5,78 (м, 1H), 5,08-4,98 (м, 2H), 3,26 (с, 2H), 3,01 (м, 4H), 2,20 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,95-1,65 (м, 4H).

$^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 218,4, 133,6, 117,1 62,0, 47,0, 37,2, 29,4.

С. 4-аллил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-он (58)

4-аллил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-он (57) (17,66 г, 107 ммоль), бензальдегид (12,49 г, 117 ммоль) и гидроокись натрия (0,46 г, 11,5 ммоль) растворяют в 80 мл этанола и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь охлаждают, собирают твердое желтое вещество, получая 4-аллил-2-

бензилиден-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-он (26,66 г, 93%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,04-8,01 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 5,87 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 2H), 3,24-2,96 (м, 4H), 2,32 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,97-1,74 (м, 4H).

Диметилсульфидный комплекс бромида меди (1) (1,06 г, 5,16 ммоль) и 100 мл толуола помещают в реакционный сосуд, который погружают в баню со смесью сухого льда и ацетона. Медленно добавляют фенилмагний бромид (3,0 М в эфире, 42 мл, 126 ммоль) к медному катализатору, сохраняя внутреннюю температуру ниже -60°C. К этой желто-белой суспензии добавляют раствор, полученный из 4-аллил-2-бензилиден-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-она (25,9 г, 103 ммоль), триметилсилилхлорида (31,4 мл, 247 ммоль), HMPA (43 мл, 247 ммоль) и толуола (120 мл), сохраняя температуру ниже -60°C. После окончания добавления реакционную смесь нагревают вплоть до 0°C. Реакцию обрывают 14,5 мл уксусной кислоты при -60°C. Воду добавляют к реакционной смеси, которую нейтрализуют  $Na_2CO_3$  (pH = 6,2). Полученный раствор подвергают обработке обычным способом (экстрагируют эфиром, при pH = 6,5 и затем при pH = 8,0, промывают рассолом, сушат над  $Na_2SO_4$ , концентрируют выпариванием), получая сырой продукт, который растирают с эфиром с получением 4-аллил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-она 58 (23,04 г, 68%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,39-7,15 (м, 10H), 5,72 (м, 1H), 5,04-4,95 (м, 2H), 4,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,16 (м, 2H), 1,94-1,6 (м, 4H).

$^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 219,3, 143,1, 142,2, 134,3, 128,3, 126,5, 126,4, 117,5, 72,3, 50,6, 50,0, 44,0, 42,4, 37,9, 31,1, 29,9.

4-аллил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-он 58 (4,00 г, 12,1 ммоль) и аммониевую соль муравьиной кислоты (8,00 г, 127 ммоль) растворяют в 24 мл формамида, полученный раствор нагревают при 170°C (температуре бани) в течение 5 ч. Растворитель удаляют в вакууме и добавляют воду к осадку. Полученное твердое вещество очищают перекристаллизацией из метанола, получена смесь (около 1:1) цис- и транс-4-аллил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октана, 59 (2,03 г, 70%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 6,69 (1, J = 11,4 Гц, 4H), 6,52 (д, J = 11,7 Гц, 7H) MS: 360 (MF, 319).

Полученный выше формамид 59 растворяют в 20 мл 4Н-НСl, и полученный раствор нагревают при 80°C в течение ночи. Реакцию обрывают Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> водн. раствором. Полученный раствор обрабатывают обычным способом (экстрагируют метиленхлоридом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрируют выпариванием), получая смесь цис- и транс-изомеров 4-аллил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октана-3-амин 60 (1,95 г). MS: 332 (MF), 291, 166.

Е. цис-4-аллил-3N-(2,5-диметоксибензил)амино-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан (61)

Полученный выше сырой амин 60 и 2,5-диметоксибензальдегид (1,19 г, 6,99 ммоль) растворяют в метаноле. Добавляют следы бромкрезолового зеленого и цианборгидрида натрия (380 мг, 6,05 ммоль) и рН реакционной смеси доводят до кислой среды уксусной кислотой. После протекания реакции в течение ночи реакционную смесь подщелачивают Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> водн. раствором и обрабатывают обычным способом (экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрируют выпариванием, получая смесь, которую очищают с помощью хроматографии на колонке (силикагель 0-10% MeOH(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая частично разделенные фракции цис (61) и транс (62) изомеров. Перекристаллизация фракций из метанола обогащает более полярный изомер, давая чистый цис изомер 61 (280 мг). Менее полярный изомер 62 превращают в димезилатную соль и затем очищают перекристаллизацией из ацетона, получая чистый транс-изомер (395 мг).

Т.пл. 163,7-164,8°C.

ИК (Нуйол): 1394, 1498, 1029 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,40-7,02 (м, 10H), 6,70 (м, 2H), 6,40 (шир. с, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,04-4,97 (м, 4,59) (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,77-3,68 (м, 7H), включающий 3,77 (с, 3H), 3,72 (с, 3H) и 3,34 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,88-2,56 (м, 4H), 2,25-2,05 (м, 3H), 1,57-1,40 (м, 3H), 1,25 (м, 1H).

Пример 24. Транс-4-аллил-3N-(2,5-диметоксибензил)амино-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан (62)

Указанное в названии соединение 62 получают, как описано в примере 23 Е выше.

Т.пл. 245,0-246,1°C.

ИК (Нуйол): 1609, 1502, 1044 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,44-7,09 (м, 10H), 6,71-6,63 (м, 2H), 6,52 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,76 (м, 1H), 5,05-4,94 (м, 2H), 3,90 (д, J

= 11,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,31 (дд, J = 11,9 Гц, 3,5 Гц, 1H), 3,00 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,96-2,83 (м, 3H), 2,25-2,40 (м, 1H), 2,40 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,24 (шир. с, 1H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,66-1,13 (м, 4H).

Схему к примерам 23-24 см на фиг 22-23.

Указанные соединения примеров 25-33 получают в соответствии со способом, описанным в примере 9.

Пример 25. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диэтил-5-(5-этил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид. Т.пл. 190-193°C.

ИК (KBr, свободный амин): 1609, 1502, 1044 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,39-7,04 (м, 11H), 6,98 (дд, J = 8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 3,83-3,46 (м, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,35-3,08 (м, 6H), 2,96 (кв, J = 4,0 Гц, 1H), 3,31 (дд, J = 11,9, 3,5 Гц, 1H), 3,00 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,96-2,83 (м, 3H), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,40 (д, J = 12,4 Гц, 2,96-2,83 (м, 3H), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,40 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,24 (шир. с, 1H), 2,18-2,02 (м, 2H), 1,66-1,13 (м, 4H).

Пример 26. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диэтил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-аззбицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид. Т.пл. 158-163°C.

ИК (KBr, свободный амин): 3450, 1630, 1487, 1443, 1244, 1029, 813, 750, 701, 699 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,35-7,04 (м, 11H), 6,76 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,68-3,52 (м, 4H), 3,50 (с, 3H), 3,33-3,06 (м, 5H), 2,90 (кв, 1H), 2,83-2,56 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,11 (шир. с, 1H), 1,80-1,65(м,2H), 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,11 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 27 (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диэтил-5-(2-метокси-5-трифторметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид. Т.пл. 122-125°C.

ИК (KBr, свободный амин): 3450, 1634, 1499, 1465, 1252, 1153, 1031; 752, 704, 604 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,36-6,99 (м, 10H), 6,66 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,60-3,47 (м, 4H), 3,56 (с, 3H), 3,33-3,05 (м, 5H), 2,91 (дд, J = 4, 7,9 Гц, 1H), 2,85-2,58 (м, 3H), 2,11 (шир. с, 1H), 1,90-1,55 (м, 2H), 1,15 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,10 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 28. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диэтил-5-(5-хлор-2-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.  
Т.пл. 190–194°C.

ИК (KBr, свободный амин): 3430, 1631, 1486, 1449, 1247, 1025, 821, 751, 701, 693 см<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,58 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 7,40–7,19 (м, 7H), 7,14 (дд, J = 2,5, 8,9 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 5,24 (шир. с, 1H), 4,49 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,85–3,06 (м, 12H), 3,47 (с, 3H), 2,24 (шир. с, 1H), 2,15–1,90 (м, 2H), 1,23 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,02 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 29. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диэтил-5-(5-трет-бутил-2-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.  
Т.пл. 180–183°C.

ИК (KBr, свободный амин): 3450, 1630, 1500, 1457, 1450, 1250, 751, 702 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,36–7,03 (м, 10H), 6,89 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,71–3,48 (м, 4H), 3,52 (с, 3H), 3,35–3,03 (м, 5H), 2,98 (дд, J = 4,0 Гц, 7,7 Гц, 1H), 2,91–2,60 (м, 3H), 2,19 (шир. с, 1H), 1,87–1,75 (м, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,16 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,11 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 30. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид.  
Т.пл. 170–175°C.

ИК (KBr, свободный амин): 3420, 1725, 1490 см<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,40 (м, 11H), 6,75 (шир. с, 1H), 6,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 4,05 (шир. с, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,60–3,40 (м, 2H), 3,34–2,50 (м, 8H), 2,38 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,95–1,56 (м, 2H).

Пример 31. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-5-(5-изопропил-2-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.  
Т.пл. 247°C.

ИК (KBr, свободный амин): 3310, 1685, 1505 см<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,35–7,00 (м, 11H), 6,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,39 (шир. с, 2H), 4,48 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 3,70–3,64 (м, 1H), 3,63 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,20 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,19–2,93 (м, 4H), 2,83–2,60 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 2H), 1,95–1,81 (м, 1H), 1,60–1,50 (м, 1H), 1,20 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,18 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 32. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-5-(5-изопропил-2-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид.  
Т.пл. 150–155°C.

ИК (KBr, свободный амин): 3400, 1730, 1510 см<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,36–7,00 (м, 1H), 6,63 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,00 (шир. с, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,70–3,45 (м, 2H), 3,40–2,40 (м, 8H), 2,00–1,55 (м, 2H), 1,19 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,18 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 33. (3R\*, 4S\*, 6S\*)-5-(метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид.  
Т.пл. 220–225°C.

ИК (KBr): 3300, 3200, 1685, 1495 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,34–7,06 (м, 11H), 6,72 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,48 (шир. с, 2H), 4,45 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,80–3,64 (м, 1H), 3,62–3,50 (м, 4H), 3,28–2,95 (м, 4H), 3,28–2,95 (м, 6H), 2,63–2,76 (м, 1H), 2,57–2,45 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,95–1,50 (м, 2H).

Пример 34. (2R\*, 3R\*, 4R\*, 5S\*)-N,N-диэтил-5-[N-(4-метоксибензил(амино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (65)

К суспензии кетона 63 (0,30 г, 0,77 ммоль) и 4-метоксибензиламина (0,12 мг, 0,89 ммоль) в сухом толуоле (5,0 мл) добавляют D-камфарсульфокислоту (9,2 мг, 0,04 ммоль). Полученную смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником, снабженным капельной воронкой с молекулярными ситами 4 для удаления азотропной воды. После перемешивания в приведенных выше условиях нагревания в течение ночи реакционную смесь концентрируют в вакууме досуха, получая сырой имин 64. Его растворяют в сухом ТГФ (1,0 мл), и раствор добавляют по каплям к перемешиваемому раствору триацетоксиборгидрида натрия (0,41 г, 1,93 ммоль) в уксусной кислоте (8,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 8 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток подщелачивают NaOH воды, раствором, и экстрагируют хлороформом (CHCl<sub>3</sub>). Объединенные экстракты CHCl<sub>3</sub> промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и концентрируют в вакууме до получения светло-желтого вязкого масла (0,52 г). Это соединение хроматографируют на силикагеле (Merck Kieselgel 60, 8,0 г). Элюирование

смесью метилхлорид- $\text{MeOH}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$ ) (100:1) дает 65, сопровождаемое следами эндо изомера, в виде бесцветного масла, которое самопроизвольно кристаллизуется при стоянии. Твердое вещество перекристаллизовывают из 2-пропанола до получения 65 (65,5 мг 17%) в форме бесцветных призм.

Т.пл. 131–133°C (изопропанол).

ИК (Нуйол): 3380 (м), 1645 (с), 1610 (м), 1510 (с), 1243 (с), 1030 (с), 810 (м), 750 (м), 745 (м), 710 (м), 690 (м)  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,43–7,15 (м, 9H), 7,15–7,04 (м, 1H), 6,68 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,50 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,43 (д,  $J = 12,21$  Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,77–3,62 (м, 1H), 3,56 (д,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3,56–3,44 (м, 1H), 3,16 (д,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3,35–3,04 (м, 6H), 2,84 (дд,  $J = 4,0, 7,7$  Гц, 1H), 2,80–2,65 (м, 1H), 2,59 (дд,  $J = 8,6, 8,6$  Гц, 1H), 2,08 (шир.с, 1H), 1,86–1,68 (м, 2H), 1,63 (шир.с, NH, 1H), 1,15 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,11 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

Схему к примеру 324 см. на фиг. 24.

Пример 35. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-метил-6-дифенилметил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоксилат (66)

Раствор (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-диэтил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоновая кислота (указанное в названии соединения примера 30, 0,40 г, 0,65 моля) в 10%  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры удаляют растворитель. Добавляют водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (рН = 8), органический слой экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (70 мл) дважды. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя смесь гексан:  $\text{EtOAc} = 3:2$  в качестве элюента, получая 66 0,20 г, 56%.

Т.пл. 70–73°C.

ИК(KBr): 3440, 2950, 1730, 1495  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , свободный амин): 7,30–7,05 (м, 11H), 6,72 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 6,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,43 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,65–3,52 (м, 3H), 3,24 (д,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 3,20–2,92 (м, 4H), 2,66–2,43 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,92–1,75 (м, 1H), 1,50–1,32 (м, 1H).

Пример 36. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-6-дифенилметил-3-гидроксиметил-5-(2-метокси-5-метил-тиобензиламино)-1-азабицикло [2,2,2]октан дигидрохлорид (67)

К суспензии  $\text{LiAlH}_4$  (12 мг, 0,39 ммоль) в эфире (5 мл) добавляют 66 (66 мг,

0,13 ммоль) при 0°C, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (2 капли) и затем  $\text{EtOAc}$  (20 мл) перемешивают в течение 15 мин. Органический слой отделяют, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривают при пониженном давлении. Сырой продукт обрабатывают 10%  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ , получая 67 (43 мг, 55%).

Т.пл. 178–182°C.

ИК(KBr): 3400, 1575, 1495  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , свободный амин): 7,34–7,07 (м, 1H), 6,73 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 6,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,45 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,76–3,52 (м, 5H), 3,20 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 3,21–3,20 (м, 1H), 2,98–2,86 (м, 2H), 2,60–2,47 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,30–2,19 (м, 2H), 2,00–1,72 (м, 2H), 1,39–1,30 (м, 1H).

Пример 37. (3\*, 4\*, 5\*, 6\*)-метил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид (68)

К раствору 66 (0,141 г, 0,25 ммоль) в сухом  $\text{MeOH}$  (3 мл) добавляют 60%  $\text{NaH}$  (20 мг, 0,50 ммоль) в один прием при комнатной температуре. Смесь нагревают при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют, экстрагируют  $\text{EtAc}$  (100 мл). Органический слой промывают рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексан/ $\text{EtOAc} = 1:1$ , получая 68 (28 мг, 20%).

Т.пл. 144–147°C.

ИК(KBr): 3420, 1730, 1495  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , свободный амин): 7,29–7,05 (м, 11H), 6,74 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 6,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,4 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,84 (дд,  $J = 7,3, 12,1$  Гц, 1H), 3,72–3,62 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,58–3,49 (м, 2H), 3,31 (дт,  $J = 2,7, 13,6$  Гц, 1H), 3,15 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 2,87–2,75 (м, 2H), 2,70–2,62 (м, 1H), 2,62–2,48 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,11–1,97 (м, 1H).

Схемы к примерам 35–37 см на фиг. 25.

Пример 38. (2R\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*)-диметил-6-дифенилметил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-1-азабицикло [2,2,2]октан-2-карбоксамид.

Указанное в названии соединения примера 38 обрабатывают таким же способом, который использовали для получения соединения 39 (пр. 15).

Т.пл. 156–158°C.

ИК(KBr): 3450, 2920, 1645, 1495  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , свободный амин): 7,36–6,98 (м, 11H), 6,74 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 6,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,51 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,55 (д,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 3,52–3,49

(м, 3H), 3,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,21 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,19–3,00 (м, 1H), 2,97–2,92 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,60–2,59 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,20–2,1 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,82–1,67 (м, 1H), 1,48–1,30 (м, 2H).

**Пример 39.** (2R\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*)-6-дифенилметил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение примера 39 обрабатывают таким же образом, который используют для получения соединения 24 (пр. 9).

Т.пл. 162–167°C.

ИК(KBr): 3430, 1740, 1495 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,36–7,25 (м, 10H), 7,1 (дд, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 8,4, 12,1 Гц, 1H), 3,79–3,67 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,50–3,20 (с, 3H), 3,10–2,80 (м, 1H), 2,70–2,57 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,33–2,15 (м, 1H), 1,72–1,60 (м, 1H).

Указанные в названии соединения 40, 41 и 42 обрабатывают таким же способом, который используют для получения соединений 49 и 50 (примеры 19 и 20).

**Пример 40.** (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N-метокси-N-метил-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид-3-карбоксамид дигидрохлорид.

Т.пл. 174–176°C.

ИК(KBr): 3415, 2945, 1658, 1504, 1454, 1436, 1391, 1232, 1041, 711 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободное основание): 7,36–7,05 (м, 10H), 6,67 (дд, J = 2,9, 8,2 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,83–2,80 (м, 8H), 2,71–2,60 (м, 1H), 2,36 (шир. 1H), 1,85–1,25 (м, 2H).

**Пример 41.** (3R\*, 4S\*, 5\*, 6\*)-N-этил-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.

Т.пл. 248–249°C.

ИК(KBr): 3480, 3480, 3250, 3195, 2975, 1675, 1594, 1506, 1453, 1436, 1238, 712 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободное основание): 7,39–7,03 (м, 10H), 6,75–6,60 (м, 2H), 6,41 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,44 (шир. 1H), 4,40 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,81–3,53 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,33–2,91 (м, 8H), 2,74–2,62 (м, 1H), 2,22 (шир., 1H), 1,90–1,76 (м, 1H), 1,42–1,25 (м, 1H), 1,12 (т, J = Гц, 3H).

**Пример 42.** (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6\*)-(3-окса-1,5-пентилеи-5-(2,5-диметокси-

бензиламино)6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид.

Т.пл. 164–165°C.

ИК(KBr): 2935, 1645, 1498, 1450, 1432, 1268, 1232, 1112, 1048, 1023, 704 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,36–7,05 (м, 10H), 6,68 (дд, J = 2,9, 8,8 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,36 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,80–3,00 (м, 13H), 2,99 (дд, J = 4,1, 7,7 Гц, 1H), 2,86–2,57 (м, 3H), 2,08 (шир. 1H), 1,83–1,34 (м, 2H).

**Пример 43.** (2R\*, 4R\*, 5R\*, 6\*)-метил-6-дифенилметил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоксилат дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение примера 43 получают тем же самым способом, который используют для получения соединения 66 (пример 35).

Т.пл. 132–136°C.

ИК(KBr): 3440, 1720, 1495 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,34–7,03 (м, 11H), 6,74 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,69, 3,47 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,20 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,12–2,96 (м, 1H), 2,90 (дд, J = 4,08, 8,1 Гц, 1H), 2,70–2,56 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,23–2,10 (м, 2H), 1,95–1,80 (м, 1H), 1,73–1,60 (м, 1H), 1,32–1,20 (м, 1H).

**Пример 44.** (2R\*, 4R\*, 5R\*, 6\*)-6-дифенилметил-2-гидроксиметил-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-1-азабицикло[2,2,2]октан дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение примера 44 обрабатывают способом, аналогичным способу получения соединения 67 (пр. 36).

Т.пл. 148–153°C.

ИК(KBr): 3420, 3200, 1495, 1250 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин): 7,40–6,96 (м, 11H), 6,76 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,63, 3,327 (м, 4H), 3,51 (с, 3H), 3,3 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,04–2,90 (м, 3H), 2,60–2,47 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,10–1,75 (м, 3H), 2,72–2,58 (м, 1H), 1,12–0,98 (м, 2H).

**Пример 45.** (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N-этил-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид

Указанное в названии соединение примера 45 обрабатывают таким же способом, который используют для получения (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N-метокси-N-метил-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (пр. 41).

ИК(KBr): 2490, 1645, 1498, 1463, 1451, 1228, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , свободное основание): 7,39–7,06 (м, 10H), 6,80–6,65 (м, 2H), 6,38 (д,  $J = 2$  Гц, 1H), 5,39 (шир. 1H), 4,48 (д,  $J = 12$  Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,84–2,50 (м, 11H), 2,22 (шир. 1H), 1,86–1,44 (м, 2H).

Пример 46. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-(3-тиа-1,5-пентилен)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид.

Указанное в названии соединение примера 46 получают таким же способом, который используют для получения соединения 49 (пр. 19).

Т.пл. 185–188°C.

ИК(KBr): 2930, 1645, 1497, 1450, 1429, 1285, 1264, 1230, 1218, 1204, 1184, 1046, 1023, 802, 754, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,36–7,04 (м, 10H), 6,70–6,59 (м, 2H), 6,36 (д,  $J = 3$  Гц, 1H), 4,52 (д,  $J = 12$  Гц, 1H), 4,18 (шир. 2H), 3,72 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,87–3,43 (м, 4H), 3,35–2,47 (м, 11H), 2,11 (шир. 1H), 1,84–1,54 (м, 2H).

Пример 47. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-(3-тиа-1,5-пентилен)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид-S-оксид.

Смесь (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-(3-тиа-1,5-пентилен)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (пр. 46, 170 мг, 0,3 ммоль),  $\text{NaIO}_4$  (60 мг, 0,3 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подщелачивают  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл 2) сушат и концентрируют. Сырой продукт чистят хроматографически на колонке (силикагель 5 г,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 10:1) и перемешивают из EtOH (10 мл) до получения указанного в названии соединения (70 мг, 40%).

Т.пл. 235–239°C.

ИК(KBr): 3445, 2930, 1642, 1500, 1468, 1450, 1428, 1227, 1180, 1046, 1013, 748, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,40–7,07 (м, 10H), 6,72–6,61 (м, 2H), 6,36 (д,  $J = 3$  Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 4,14–3,12 (м, 4H), 3,00–2,54 (м, 11H), 2,11 (шир. 1H), 1,85–1,56 (м, 2H).

Пример 48. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-(3-тиа-1,5-пентилен)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид-S,S-диоксид.

Смесь (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-N,N-(3-тиа-1,5-пентилен)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (пр. 46, 200 мг, 0,35 ммоль), пероксимоносульфата калия (620 мг, 1 ммоль), MeOH (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь подщелачивают  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл 2), сушат и концентрируют. Сырой продукт чистят хроматографически на колонке (силикагель, 5 г,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 10:1) и перекристаллизовывают из EtOH (50 мл), получая указанное в названии соединение (190 мг, 90%).

Т.пл. 252–254°C.

ИК(KBr): 3435, 1648, 1500, 1317, 1283, 1229, 1192  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,40–7,70 (м, 10H), 6,73–6,61 (м, 2H), 6,32 (д,  $J = 3$  Гц, 1H), 4,52 (д,  $J = 12$  Гц, 1H), 4,48–4,30 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,90–2,55 (м, 15H), 2,02 (шир. 1H), 1,83–1,46 (м, 2H).

Пример 49. (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-1-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.

Оптическое разделение (3R\*, 4S\*)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид. (3R\*, 4S\*)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (180 г, 0,804 моля и (-)-дибензоил(L-винную кислоту) (L-ДВТ) моногидрат (211 г, 0,561 моля) добавляют в этанол (3,65 л) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником до получения чистого раствора. Раствор быстро охлаждают до около 40°C в водяной бане и позволяют остаться на ночь для образования кристаллов, которые собирают фильтрованием. Было найдено, что полученные кристаллы (100, 5 г, 21,5%) являются (+)-(-3R, 4R(-)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамидной L-ДВТ солью 97% оптической чистоты. Добавляют дополнительное количество (-)-L-ДВТ моногидрата (90,6 г, 0,241 моля) к маточному раствору, который концентрируют до около 3,5 л выпариванием. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником до получения прозрачного раствора, который оставляют при комнатной температуре. Через 2 дня образовавшиеся кристаллы собирают фильтрованием. Было найдено, что кристаллы (117 г, 25%) являются (-)-(-3S, 4S)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамидной L-ДВТ солью 92% оптической чистоты. Повторяют тот же самый процесс разрешения исходя из 220 г (3R\*, 4S\*)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид. Из этого опыта L-ДВТ соль (+)

энантиомер (180 г, 31%) получают с 95% оптической чистотой и L-ДВТ соль (-) энантиомер (91 г, 16%) получают с 97% оптической чистотой и L-ДВТ соль (-) энантиомера из приведенных выше двух опытов объединяют и суспендируют в 1,5 л этанола. Полученную суспензию кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Полученные кристаллы превращают в свободный амин обработкой основанием (водный бикарбонат) с последующей экстракцией метилхлоридом, получая (-)(3S, 4S)-N,N-диэтил-5-оксо-2-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (73 г, 18%), имеющий более чем 99% оптическую чистоту. Аналогично 83 г (+) энантиомера (21%) получают с более чем 99% оптической чистоты. Выше упомянутые оптические примеси определяют, используя гель проникающую жидкостную хроматографию. Абсолютную конфигурацию определяют с помощью рентгеновской кристаллографии соли дибензоил-L-винной кислоты (-)энантиомера.

(3R,4R)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]-3-карбоксамид (69), дибензоил-L-винная кислота соль

Т.пл. 120–135°C (разлагается, нет чистой т.пл.).

Анализ вычисленный: С 60,27%, Н 6,48%, N 4,39%. Найдено: С 60,10%, Н 6,43%, N 4,45%.

(+)-(3S, 4S)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (69). Т.пл. 108,6–112,1°C (этилацетат).

Анализ вычисленный: С 64,26%, Н 8,90%, N 12,49%. Найдено: С 63,96%, Н 9,243%, N 12,38%.

$[\alpha]_D^{25} = 59^\circ\text{C}$  (с = 1,00 этанол).

(3S,4S)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (70), дибензоил-L-винная кислота соль.

Т.пл. 120–135°C (разлагается, нет чистой т.пл.).

Анализ вычисленный: С 60,27%, Н 6,48%, N 4,39%. Найдено: С 60,10%, Н 6,43%, N 4,45%.

(+)-(3R, 4R)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (69). Т.пл. 108–112,1°C (этилацетат).

Анализ вычисленный: С 64,26%, Н 8,99%, N 12,49%. Найдено: С 63,96%, Н 9,25%, N 12,38%.

$[\alpha]_D^{25} = +59,0^\circ$  (с = 1,00, этанол)

(3S,4S)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (70) соль дибензоилвинной кислоты.

Т.пл. 158,7–159,3°C (разлаг.).

Анализ вычисленный: С 61,85%, Н

5,88%, N 4,81%. Найдено: С 61,54%, Н 5,91%, N 4,81%.

(-)-(3S, 4S)-N,N-диэтил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид (70). Т.пл. 108,6–11,5°C (разлаг.).

Анализ вычисленный: С 64,26%, Н 8,99%, N 12,49%. Найдено: С 63,90%, Н 9,24%, N 12,33%.

$[\alpha]_D^{25} = 58,8^\circ\text{C}$  (с = 1,00, этанол).

Указанное в названии соединение является оптическим изомером указанного в названии соединения примера 31, и его получают из 70 способом, аналогичным тому, который описан в примерах 5, 9, 19 и 20

Т.пл. 215–219°C.

ИК(KBr): 3320, 3200, 1685, 1505  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , м.д.): 7,35–7,00 (м, 11H), 6,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,36 (м, 2H), 4,48 (д, J = 11, 1H), 3,70–3,62 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,26–2,90 (м, 5H), 2,80–2,26 (м, 2H), 2,51–2,40 (м, 2H), 1,92–1,80 (м, 1H), 1,70–1,66 (м, 1H), 1,21 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,18 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

$[\alpha]_D^{25} = +15,5^\circ\text{C}$  (с = 1,00, ДМСО).

П р и м е р 50. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2] октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение является оптическим изомером указанного в названии соединения примера 32, и его получают из указанного в названии соединения примера 49 способом, аналогичным способу описанному в примере 21.

Т.пл. > 230°C.

ИК(KBr): 3400, 3200, 1735, 1500  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР (270 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , м.д., свободное основание): 7,40–6,98 (м, 11H), 6,63 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,45 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,97–3,80 (м, 1H), 3,64 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,97–3,80 (м, 1H), 3,64 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,50–3,00 (м, 6H), 2,90–2,50 (м, 4H), 1,97–1,82 (м, 1H), 1,70–1,52 (м, 1H), 1,19 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

$[\alpha]_D^{25} = +9,90^\circ\text{C}$  (с = 1,00, E OH).

П р и м е р 51. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2] октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение является оптическим изомером указанного в названии соединения примера 33, и его получают из 70 способом, аналогичным способу описанному в примерах 9, 19 и 20.

Т.пл. 218–225°C.

ИК(KBr): 3300, 3200, 1690, 1496  $\text{cm}^{-1}$ .



<sup>1</sup>H-ЯМР (270 МГц, CCl<sub>3</sub>, м.д.): 7,33-7,10 (11H, м), 6,72 (1H, д, J = 2,6 Гц), 6,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,42 (шир. с, 1H), 4,46 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,28-2,98 (м, 5H), 2,80-2,43 (м, 3H), 1,92-1,65 (м, 2H).

$[\alpha]_D^{25} = +20,8^\circ\text{C}$  (с = 0,50, ДМСО).

Пример 52. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение является оптическим изомером указанного в названии соединения примера 30, и его получают из соединения, указанного в названии примера 51, способом, аналогичным описанному в примере 21.

Т.пл. 212-215°C.

ИК(KBr): 3400, 3200, 1720, 1495 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м.д., свободное основание): 7,45-7,10 (м, 11H), 6,72 (с, 1H), 6,65 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,62-2,62 (м, 11H), 2,41 (с, 3H), 2,04-1,90 (м, 1H), 1,82-1,62 (м, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +12,0^\circ\text{C}$  (с = 1,00, ДМСО).

Пример 53. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение является оптическим изомером указанного в названии примера 20, и его получают способом, подобным тому, который описан в примерах 5, 9, 19 и 20.

Т.пл. 191-196°C.

ИК(KBr): 3300, 3200, 1685, 1505 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 7,33-7,08 (м, 10H), 6,71-6,62 (м, 2H), 6,35 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 5,44 (шир. с, 2H), 4,46 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,70-3,45 (м, 2H), 3,30-2,93 (м, 5H), 2,75-2,60 (м, 1H), 2,54-2,38 (м, 2H), 1,93-1,77 (м, 1H), 1,70-1,55 (м, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +18,6^\circ\text{C}$  (с = 0,50, ДМСО).

Пример 54. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение является оптическим изомером соединения, указанного в названии примера 21, и получают из соединения указанного в названии примера 53 способом, аналогичным описанному в примере 21.

Т.пл. 238-245°C.

ИК(KBr): 3500, 1720, 1505, 1440 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м.д., свободное основание): 7,32-7,02 (м, 10H), 6,71-

6,56 (м, 2H), 6,41 (шир. с, 1H), 4,38 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,90-3,45 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,25-2,95 (м, 4H), 2,74-2,20 (м, 5H), 1,90-1,55 (м, 2H).

$[\alpha]_D^{25} = +12,7^\circ\text{C}$  (с = 1,00, ДМСО).

Пример 55. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение является оптическим изомером соединения, указанного в названии соединения примера 31, и получают его из 69 способом, аналогичным способу описанному в примерах 5, 9, 19 и 20.

Т.пл. 246-249°C.

Анализ вычисленный: С 63,35%, Н 7,48%, N 6,93%. Найдено: С 63,16%, Н 7,54%, N 6,93%.

$[\alpha]_D^{25} = -15,0^\circ\text{C}$  (с = 1,00, ДМСО).

Пример 56. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоновая кислота дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение является оптическим изомером соединения, указанного в названии примера 32, и получают его из соединения, указанного в названии примера 55, способом, аналогичным способу описанному в примере 21.

Т.пл. 210-213°C.

Анализ вычисленный: С 64,21%, Н 7,24%, N 4,68%. Найдено: С 64,32%, Н 7,33%, N 4,89%.

$[\alpha]_D^{25} = -9,80^\circ$  (с = 1,00, EtOH).

Пример 57. (2R\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*)-6-(дифенилметил-5-(5-изопропил-2-метоксибензоиламино)-1-азабицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота дигидрохлорид.

Указанное в названии соединение получают способом, аналогичным способу, описанному в примерах 15 и 21.

Т.пл. 138-141°C.

ИК(KBr): 3420, 2970, 1740, 1510 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м.д. свободного основания): 7,41-7,14 (м, 10H), 7,08 (дд, J = 2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,60 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,32 (дд, J = 8,8 и 12,1 Гц, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,90-2,72 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H), 2,09-1,92 (м, 1H), 1,73-1,56 (м, 1H), 1,21 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 58. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-Метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получалось из (3R, 4S)-6-дифенилметил-5-оксо-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамида (соединение 71), согласно процедуре примеров 5, 9, 19 и 20.

ИК (чистый): 3470, 3400, 3350, 3200, 1670  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,34–7,05 (м, 11H), 6,79–6,70 (м, 2H), 6,58 (дд,  $J = 7,3, 1,5$  Гц, 1H), 5,62 (шир. с., 1H), 5,38 (шир. с., 1H), 4,46 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,66–3,57 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,31 (д,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 3,25–2,90 (м, 4H), 2,70–2,60 (м, 1H), 2,50–2,35 (м, 2H), 1,90–1,80 (м, 1H), 1,69 (шир. с., 1H), 1,69–1,55 (м, 1H).

Пример 59. Дигидрохлорид (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-изопропокси-5-изопропилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамида.

Целевое соединение из примера 58 (10,61 г, 20 ммоль) гидрировалось с использованием катализатора Pearlman (1 г), в метаноле (200 мл) в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 17 ч.

Катализатор удалялся с помощью фильтрации через Целит с отсасыванием, и фильтрат концентрировался, давая 10,02 г бледно-желтого аморфного твердого вещества, которое растворялось в воде (30 мл).

Данный водный раствор промывался этилацетатом (50 мл), затем подщелачивался насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировался смесью метанол/дихлорметановым смешанным растворителем (1:5, 100 мл 3). Экстракты объединялись и сушились (сульфатом натрия) и концентрировались, давая 6,16 г бледно-желтого аморфного твердого вещества.

Данное твердое вещество перекристаллизовывалось из смеси дихлорметан/эфир, давая (3R, 4S, 5S, 6S)-5-амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамида (соединение 72) (5,17 г) в виде бледного желтого порошка.

Т.пл.: 229–290°C.

ИК (Нуйол): 3440, 3300, 3250, 3150, 1670  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,42–7,08 (м, 10H), 5,45 (шир. с., 2H), 4,51 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,62 (дд,  $J = 12,1, 8,1$  Гц, 1H), 3,34 (дд,  $J = 7,7, 4,4$  Гц, 1H), 3,25–3,10 (м, 2H), 3,10–2,95 (м, 1H), 2,75–2,63 (м, 1H), 2,60–2,50 (м, 1H), 2,15–2,10 (м, 1H), 1,90–1,73 (м, 1H), 1,70–1,55 (м, 1H), 1,45 (шир. с., 1H).

Смесь соединения 72 (503 мг, 1,5 ммоль), 2-изопропокси-5-изопропилбензальде-

гида (330 мг, 1,6 ммоль) триацетоксиборгидрата натрия (636 мг, 3 ммоль) и уксусной кислоты (1 капля) в дихлорметане (15 мм) перемешивалась при комнатной температуре с отсасыванием, и фильтрат концентрировался, давая 10,02 г бледно-желтого аморфного твердого вещества, которое растворялось в воде (30 мл).

Данный водный раствор промывался этилацетатом (50 мл), затем подщелачивался насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировался смесью метанол/дихлорметановым смешанным растворителем (1:5, 100 мл 3). Экстракты объединялись и сушились (сульфатом натрия) и концентрировались, давая 6,16 г бледно-желтого аморфного твердого вещества.

Данное твердое вещество перекристаллизовывалось из смеси дихлорметан/эфир, давая (3R, 4S, 5S, 6S)-5-амино-6-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-карбоксамида (соединение 72) (5,17 г) в виде бледного желтого порошка.

Т.пл.: 229–290°C.

ИК (Нуйол): 3440, 3300, 3250, 3150, 1670  $\text{см}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,42–7,08 (м, 10H), 5,45 (шир. с., 2H), 4,51 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,62 (дд,  $J = 12,1, 3,1$  Гц, 1H), 3,34 (дд,  $J = 7,7, 4,4$  Гц, 1H), 3,25–3,10 (м, 2H), 3,10–2,95 (м, 1H), 2,75–2,63 (м, 1H), 2,60–2,50 (м, 1H), 2,15–2,10 (м, 1H), 1,90–1,73 (м, 1H), 1,70–1,55 (м, 1H), 1,45 (шир. с., 1H).

Смесь соединения 72 (503 мг, 1,5 ммоль), 2-изопропокси-5-изопропилбензальдегида (330 мг, 1,6 ммоль), триацетоксиборгидрата натрия (636 мг, 3 ммоль) и уксусной кислоты (1 капля) в дихлорметане (15 мм) перемешивалась при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционная смесь гасилась насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировалась дихлорметаном, сушилась (сульфатом натрия) и концентрировалась в вакууме, давая окрашенное в фиолетовый цвет аморфное твердое вещество.

К перемешиваемому раствору данного твердого вещества (0,84 г) в этилацетате (10 мл) добавлялся насыщенный HCl метанольный раствор (5 мл) при 0°C. После 1-часового перемешивания при 0°C появившийся осадок собирался с помощью фильтрования, давая 229 мг окрашенного в бледно-розовый цвет порошка.

Фильтрат концентрировался в вакууме, и получающееся бледно-серое твердое вещество промывалось эфиром, да-

вая 591 мг бледно-серого порошка. Общий выход составил 820 мг (91,3%).

51 г первого сбора подщелачивалось насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировалось этилацетатом, сушилось (сульфатом натрия) и концентрировалось в вакууме, давая целевое соединение (47 мг) бесцветного вязкого масла в виде свободного амина.

Т.пл. (дигидрохлорид): 173–174°C.

ИК (чистый, свободный амин): 3470, 3350, 3200, 3150, 1670 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин) δ : 7,37–7,04 (м, 10H), 6,98 (дд, J = 2,2, 8,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,44 (шир.с., 2H), 4,47 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,39 (гепт., J = 6,2 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 8,1, 12 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,21–3,02 (м., 1H), 3,09 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,01–2,94 (м, 1H), 2,74 (гепт., J = 7,0 Гц, 1H), 2,70–2,60 (м, 1H), 2,48 (шир. т., J = 9,2 Гц, 1H), 2,41–2,35 (м, 1H), 1,95–1,80 (м, 1H), 1,80–1,50 (м, 2H), 1,24 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,19 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 60. Дигидрохлорид (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-изопропокси-5-изопропилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоновой кислоты.

Данное соединение получалось в соответствии с процедурой примера 21 из целевого соединения примера 59.

Т.пл. (свободный амин): 225–230°C.

ИК (нуйол, свободный амин): 3350, 3100, 2580, 2350, 1710 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин) δ : 7,62 (шир.д., J = 7,3 Гц, 2H), 7,51 (шир. д., J = 7,0 Гц, 2H), 7,40–7,12 (м, 6H), 7,02 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,44 (шир. с., 1H), 5,18 (шир. с., 1H), 4,60–4,40 (м., 2H), 3,95–3,30 (м, 9H), 3,12 (шир. с., 1H), 2,83 (шир. с., 1H), 2,74 (гепт., J = 7,0 Гц, 1H), 2,30–2,15 (м, 1H), 1,90–1,70 (м, 1H), 1,27 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,24 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,18 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 61. Дигидрохлорид (3R, 4S, 5S, 6S)-6-дифенилметил-5-(2-метокси-5-метилсульфинил)бензиламино-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоксамид.

Данное соединение получалось в соответствии с процедурой примера 59 из соединения 72 и 5-метилсульфинил-о-анисальдегида.

Т.пл.: 211–214°C (разл.).

ИК(KBr): 3040, 1690, 1495, 1260, 1095, 980, 820, 760, 720 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин) δ : 7,50–7,06 (м, 12H), 6,84, 6,77 (два д, J =

=8,4, 8,8 Гц, 1H), 6,37 (шир.с., 1H), 6,04 (шир.с., 1H), 5,52, 5,47 (два шир. с., 1H), 4,47, 4,56 (два д., J = 12,1 Гц, 1H), 3,86–3,64 (м., 2H), 3,61, 3,50 (два с., 3H), 3,38–2,72 (м, 3H), 2,70, 2,68 (два с., 3H), 2,57–2,32 (м, 3H), 2,30–1,40 (м, 3H). (Вследствие диастереомерной смеси наблюдалась пара пиков.).

Пример 62. Дигидрохлорид (3R, 4S, 5S, 6S)-6-дифенилметил-5-(2-метокси-5-метилсульфинил)бензиламино-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоновой кислоты.

Данное соединение получалось в соответствии с процедурой примера 21 из соединения 61.

Т.пл.: 208–213°C (разлож.).

ИК(KBr): 3045, 3015, 1720, 1605, 1495, 1405, 1255, 1200, 1085, 1020, 820, 755, 715 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин, частичный) δ : 7,52 (дд, J = 2,9, 8,4 Гц, 1H), 7,41–7,09 (м., 10H), 6,82 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,92 (шир. с., 2H), 1,62 (шир. с., 2H).

Пример 63. Тригидрохлорид (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-N,N-диметиламино-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]-октан-3-карбоксамид.

Целевое соединение получалось по способу, аналогичному синтезу примера 59 из соединения 72 и 5-диметиламино-о-анисальдегида.

Т.пл.: 172,0–174,0°C (разлож.).

ИК(KBr): 3430, 3180, 1678, 1619, 1508, 1458, 1272, 1020, 760, 715 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин, частичный) δ : 7,35–7,05 (м, 10H), 6,65 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,59 (дд, J = 2,9, 8,8 Гц, 1H), 6,35 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 5,81 (шир.с., 1H), 5,41 (шир. с., 1H), 4,48 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,65–3,55 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,19 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,15–2,90 (м, 4H), 2,82 (с, 6H), 2,63 (м, 1H), 2,42 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,60 (м, 1H).

Пример 64. (3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-N,N-диметиламино-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло [2,2,2]октан-3-карбоновая кислота.

Целевое соединение получалось по способу, аналогичному синтезу примера 21, из соединения примера 63.

Т.пл.: 127,1–128,1°C (разлож.).

ИК(KBr): 3430, 1586, 1509, 1401, 1247, 750, 710 см<sup>-1</sup>.

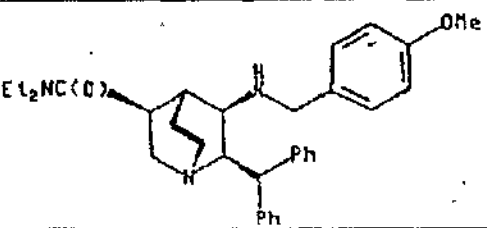
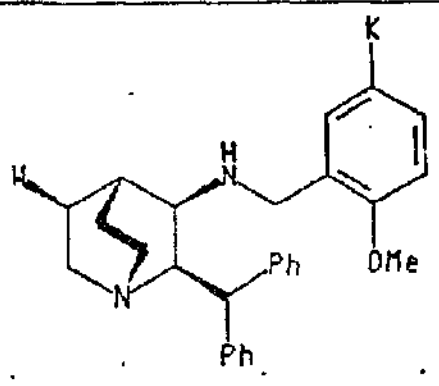
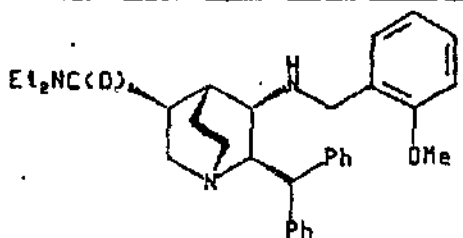
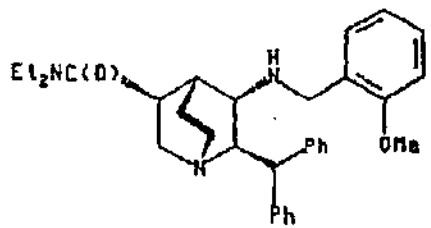
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, свободный амин) δ : 7,35–7,05 (м, 10H), 6,63 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,59 (дд, J = 2,6, 8,8 Гц, 1H), 6,36 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,63 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,45

(с, 3H), 3,42–2,91 (м, 5H), 2,80 (с, 6H), 2,75–2,43 (м, 3H), 1,94 (м, 1H), 1,62 (м, 1H).

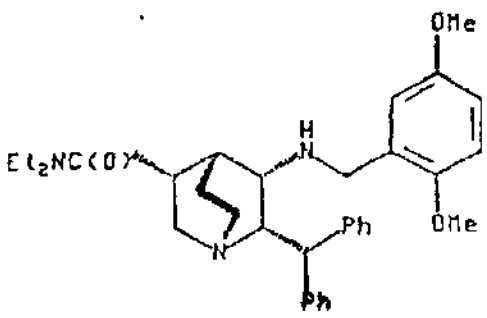
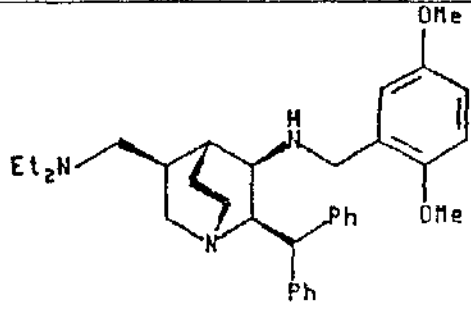
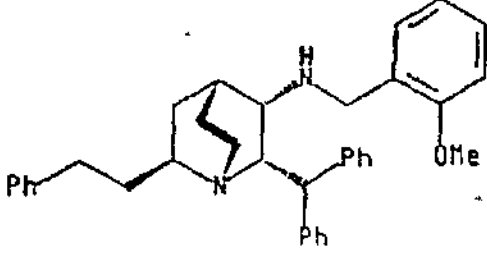
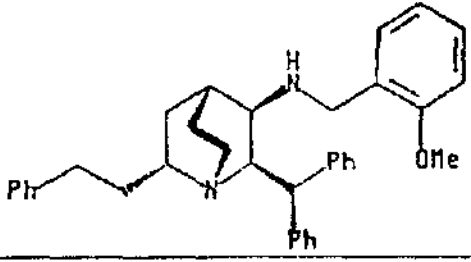
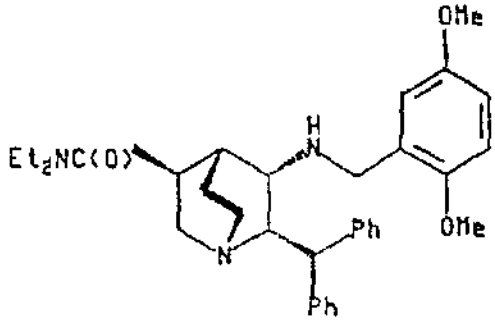
В табл. 1 приведены показатели  $IC_{50}$ , которые свидетельствуют об активности 5

полученных соединений в отношении связывания рецептора вещества Р; в табл. 2 – примеры фармацевтических форм, содержащих активные соединения, соответствующие данному изобретению.

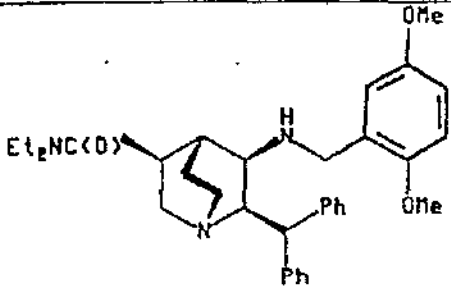
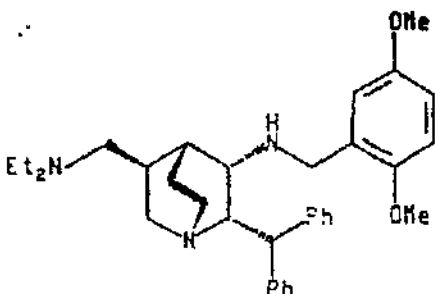
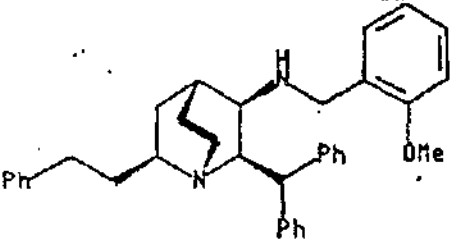
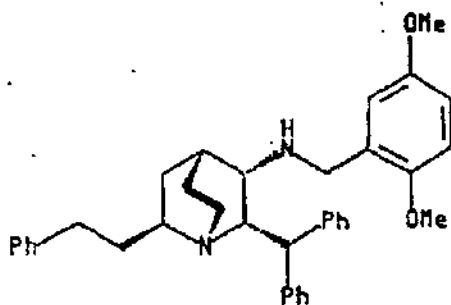
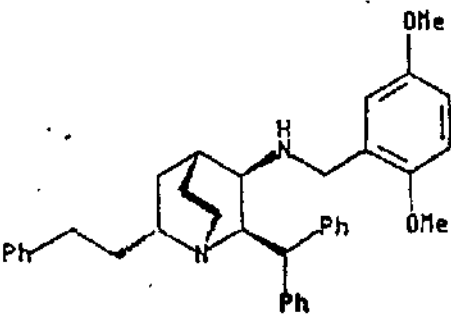
Таблица 1

Соединение	$IC_{50}$ Связывания (нМ)
	>100 нМ
	
W=Et <sub>2</sub> NC(O)-, K=MeS-	5,8 нМ
W=Et <sub>2</sub> NC(O)-, K=CF <sub>3</sub> O-	2,0 нМ
W=Et <sub>2</sub> NC(O)-, K=Cl	2,8 нМ
W=Et <sub>2</sub> NC(O)-, K=t-Bu-	11 нМ
W=Et <sub>2</sub> NC(O)-, K=Et-	<0,1 нМ
W=H <sub>2</sub> NC(O)-, K=i-Pr	0,29 нМ
W=H <sub>2</sub> NC(O)-, K=MeS-	<0,1 нМ
W=HO <sub>2</sub> C(O)-, K=i-Pr	0,73 нМ
W=HO <sub>2</sub> C(O)-, K=MeS	3,1 нМ
	>1000 нМ
	>1000 нМ

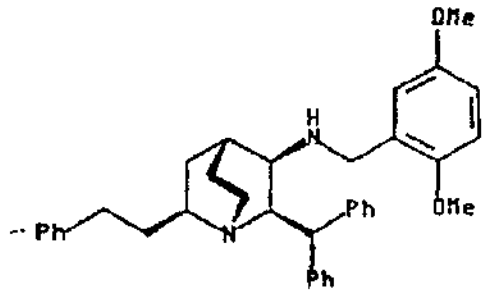
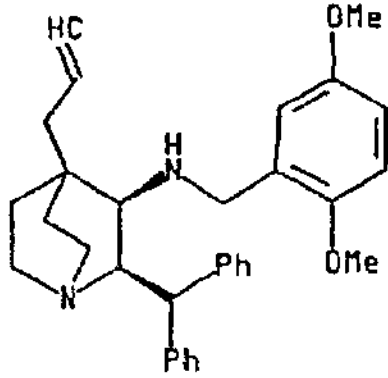
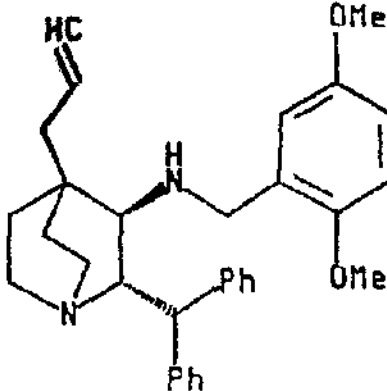
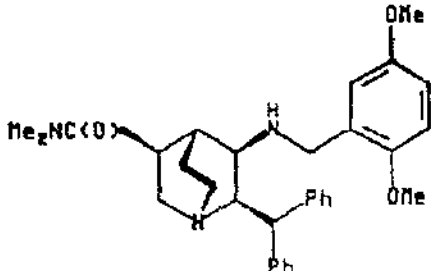
Продолжение табл 1

Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
	>1000 нМ
	15 нМ
	>1000 нМ
	61 нМ
	613 нМ

Продолжение табл. 1

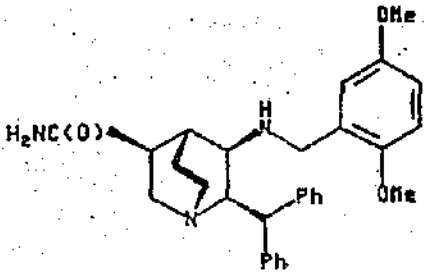
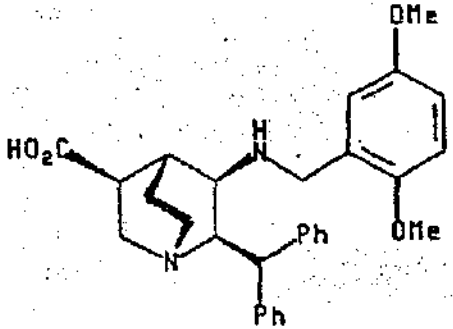
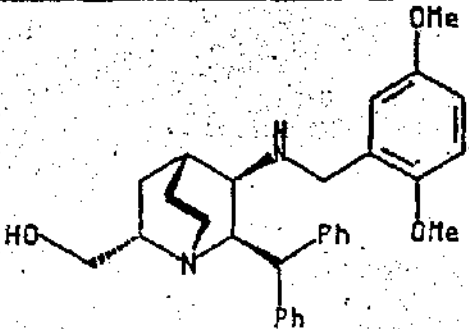
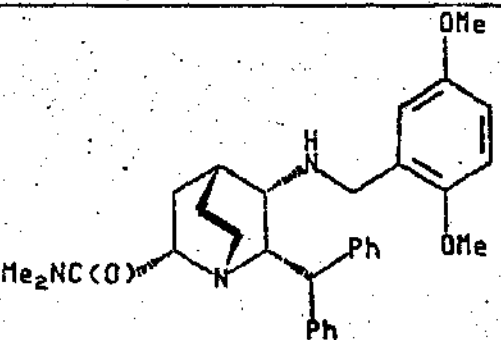
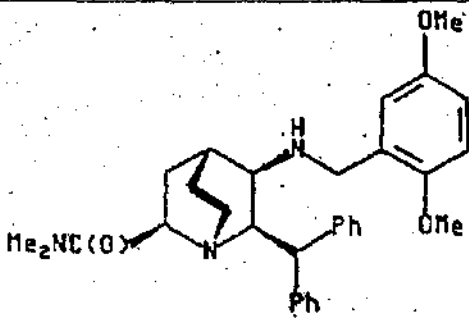
Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
	80 нМ
	506 нМ
	14 нМ
	>1000 нМ
	215 нМ

Продолжение табл 1

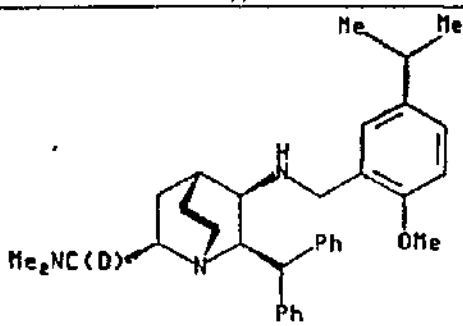
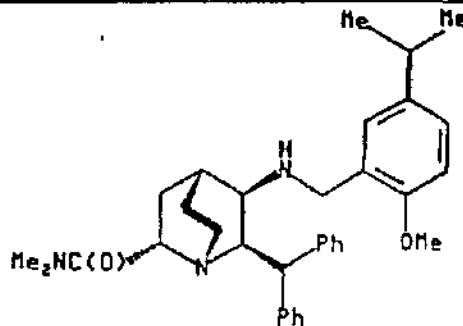
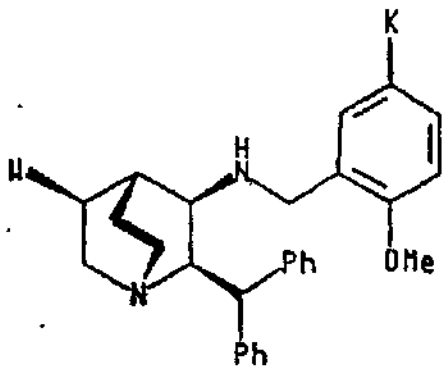
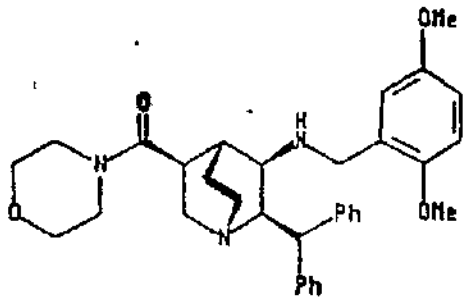
Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
	60 нМ
	820 нМ
	116 нМ
	17 нМ 0,14 нМ



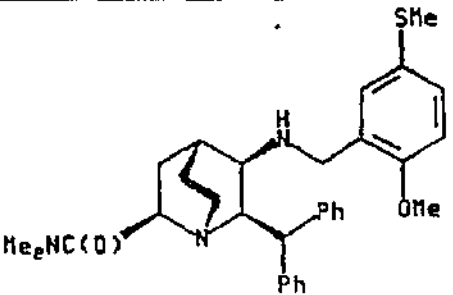
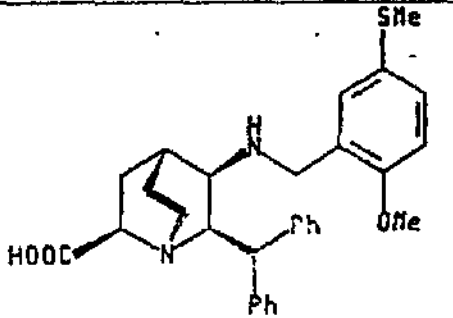
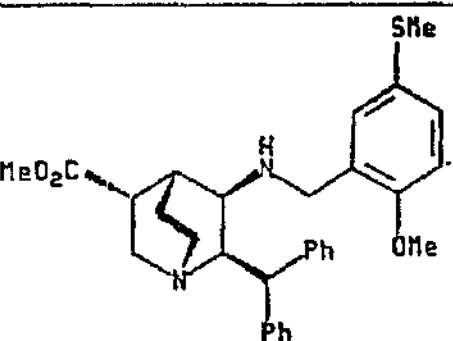
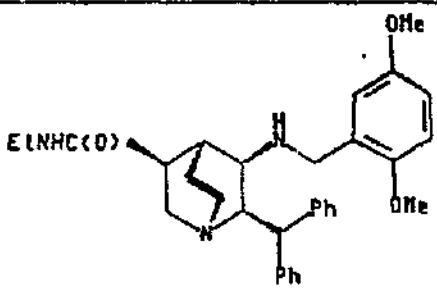
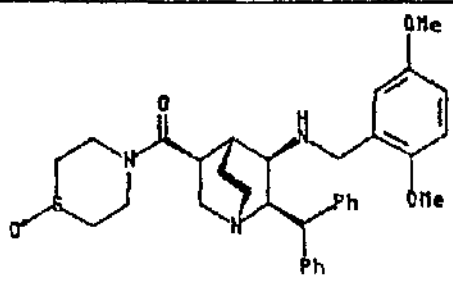
Продолжение табл. 1

Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
 <chem>COC1=CC=C(C=C1COC)CCN2C(=O)OCC2C3C(C4CC5C(C3)N(C4)CC5)C6=CC=CC=C6</chem>	0,06 нМ
 <chem>COC1=CC=C(C=C1COC)CCN2C(=O)OCC2C3C(C4CC5C(C3)N(C4)CC5)C6=CC=CC=C6</chem>	0,24 нМ
 <chem>COC1=CC=C(C=C1COC)CCN2C(=O)OCC2C3C(C4CC5C(C3)N(C4)CC5)C6=CC=CC=C6</chem>	2,3 нМ
 <chem>COC1=CC=C(C=C1COC)CCN2C(=O)N(C)CC2C3C(C4CC5C(C3)N(C4)CC5)C6=CC=CC=C6</chem>	>1000 нМ 430 нМ
 <chem>COC1=CC=C(C=C1COC)CCN2C(=O)N(C)CC2C3C(C4CC5C(C3)N(C4)CC5)C6=CC=CC=C6</chem>	890 нМ

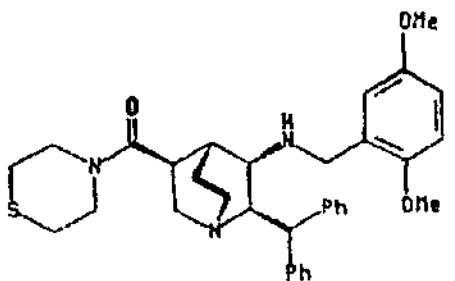
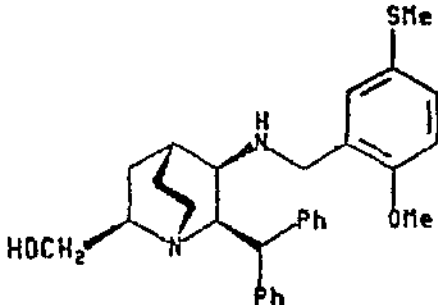
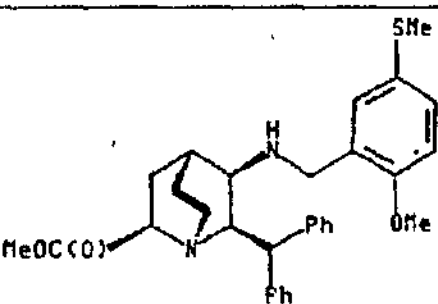
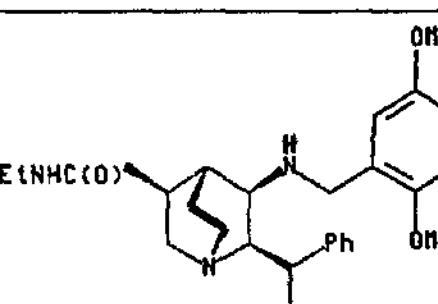
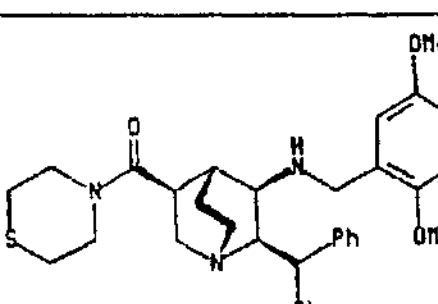
Продолжение табл 1

Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
	0,13 нМ
	103 нМ 6,4 нМ
	
W=MeO <sub>2</sub> C-, K=SMe-	2,5 нМ
W=HOHC-, K=SMe-	<0,1 нМ
W=(Me)MeO)NC(O)-, K=OMe-	0,88 нМ
	0,72 нМ

Продолжение табл 1

Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
	0,36 нМ
	0,08 нМ
	3,1 нМ
	0,18 нМ
	10 нМ

Продолжение табл 1

Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
	1,7 нМ
	0,44 нМ
	0,65 нМ
	3,8 нМ
	9,8 нМ

Продолжение табл 1

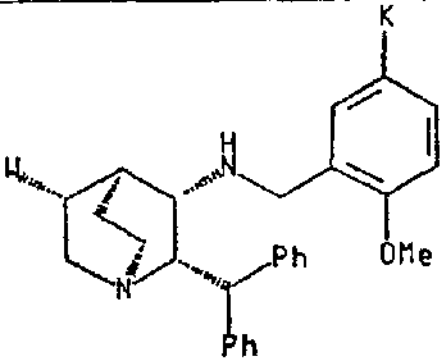
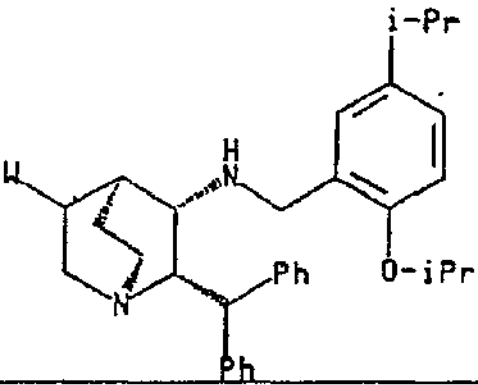
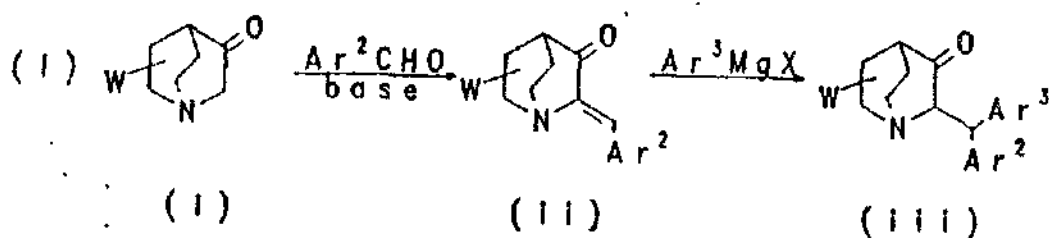
Соединение	IC <sub>50</sub> Связывания (нМ)
	
W=HOOC-, K=I-Pr-	1.8 нМ
W=HOOC-, K=MeO-	2 нМ
W=HOOC-, K=MeS-	0.22 нМ
W=H <sub>2</sub> NC(O)-, K=I-Pr-	<0.1 нМ
W=H <sub>2</sub> NC(O)-, K=MeO-	<0.1 нМ
W=H <sub>2</sub> NC(O)-, K=Me <sub>2</sub> N-	<0.1 нМ
W=H <sub>2</sub> NC(O)-, K=Me(O)S-	1.8 нМ
W=HOOC-, K=Me <sub>2</sub> N-	0.49 нМ
W=HOOC-, K=Me(O)S-	0.47 нМ
	
W=H <sub>2</sub> NC(O)-	<0.1 нМ
W=HOOC-	<10 нМ
W=MeOC(O)-	0.13 нМ

Таблица 2

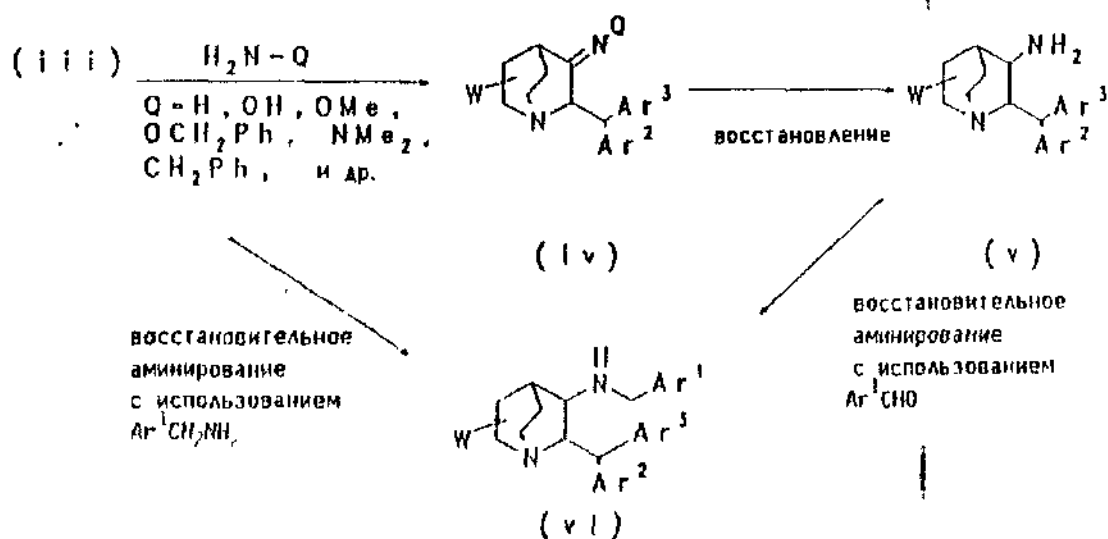
## Примеры препаративных форм

Соединение изобретения	Количество (мг)			
	0,5	1,0	2,0	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0
Модифицированный пищевой кукурузный крахмал	20,0	20,0	20,0	20,0
Лактоза	59,0	58,0	57,5	34,5
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5

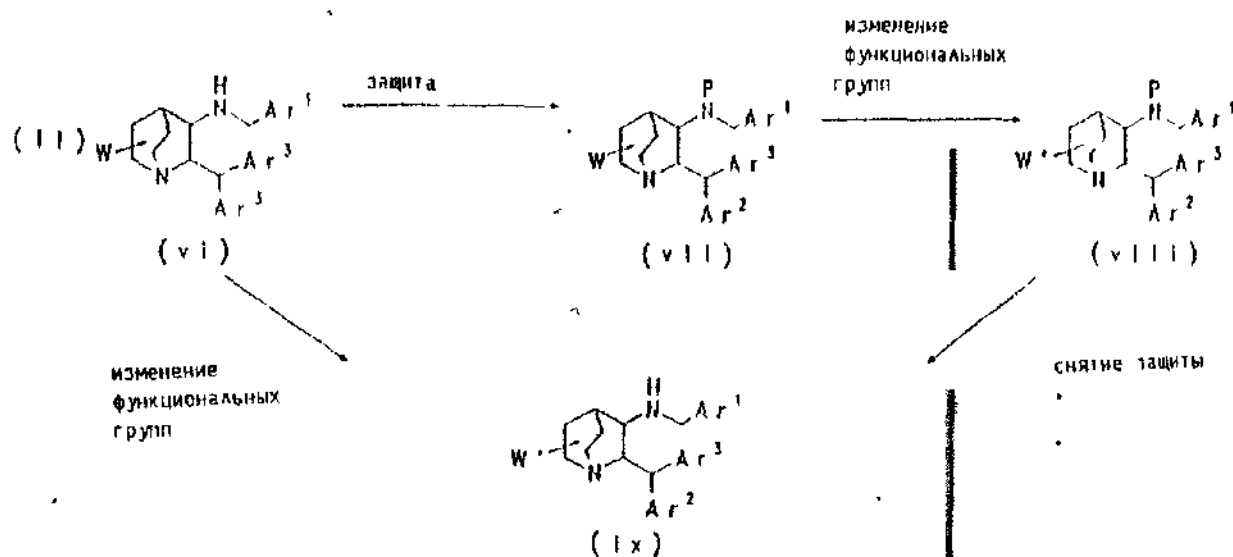
## СХЕМА 1



## СХЕМА 2

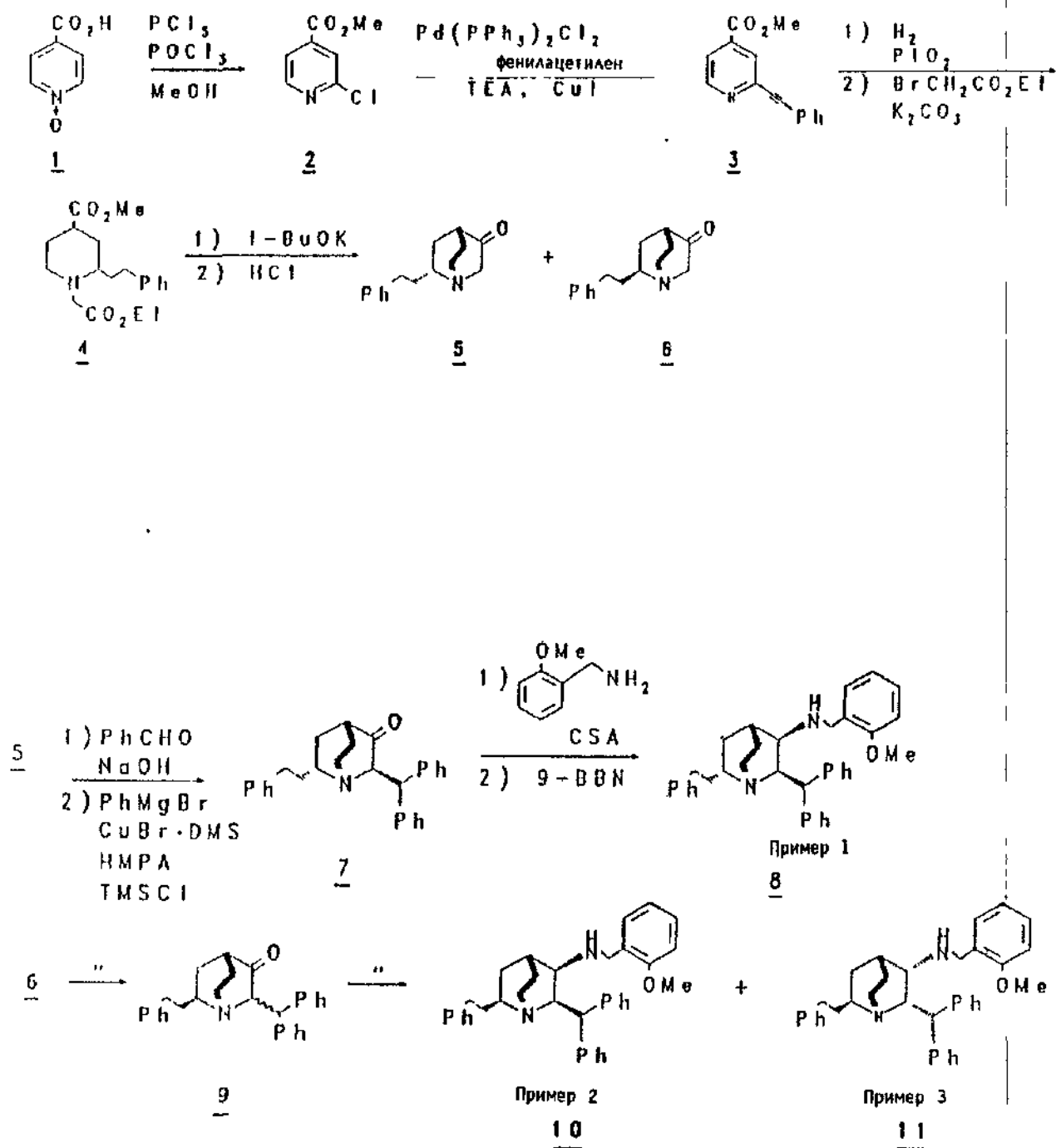


## СХЕМА 3



## ПРИМЕРЫ

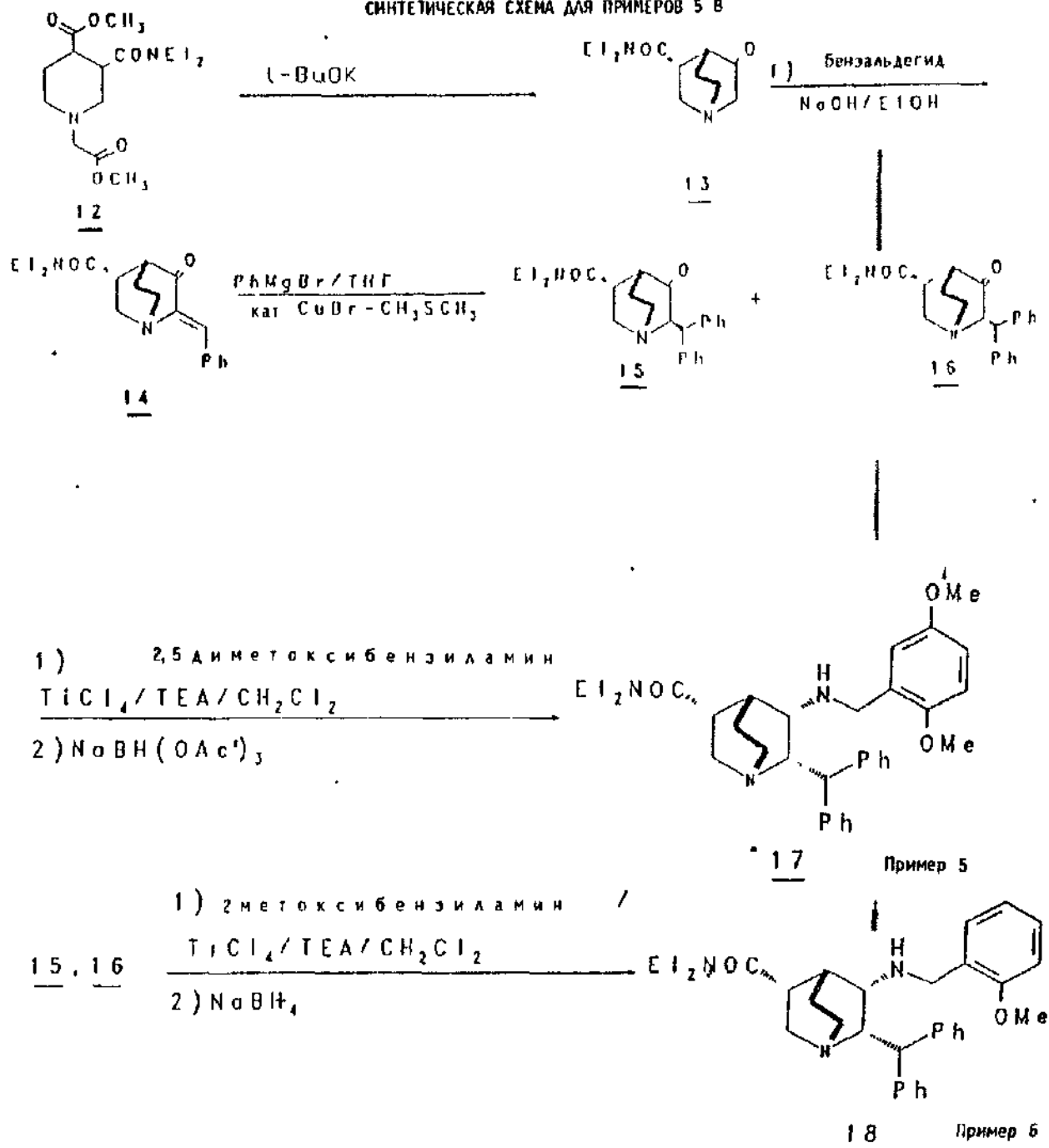
## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 1-3

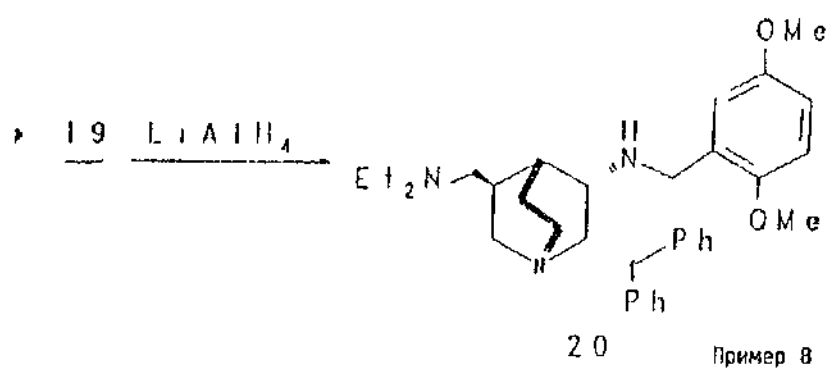
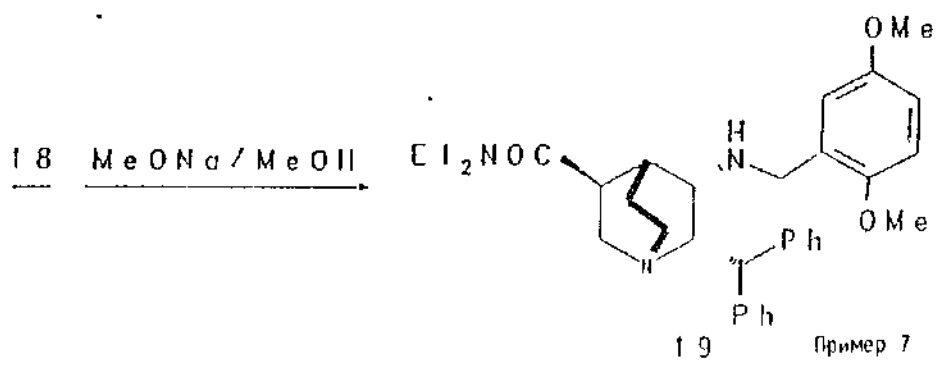




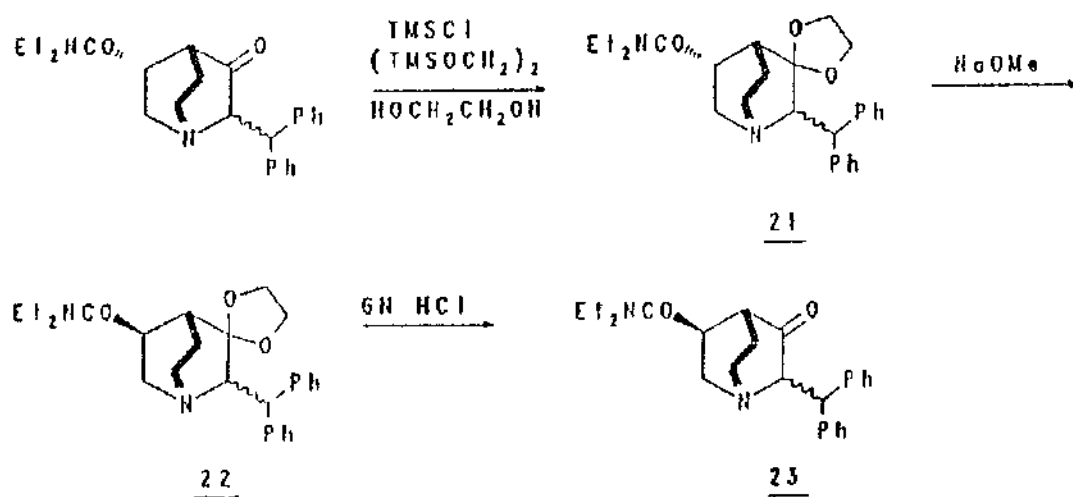
## ПРИМЕРЫ 5-8

## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 5-8



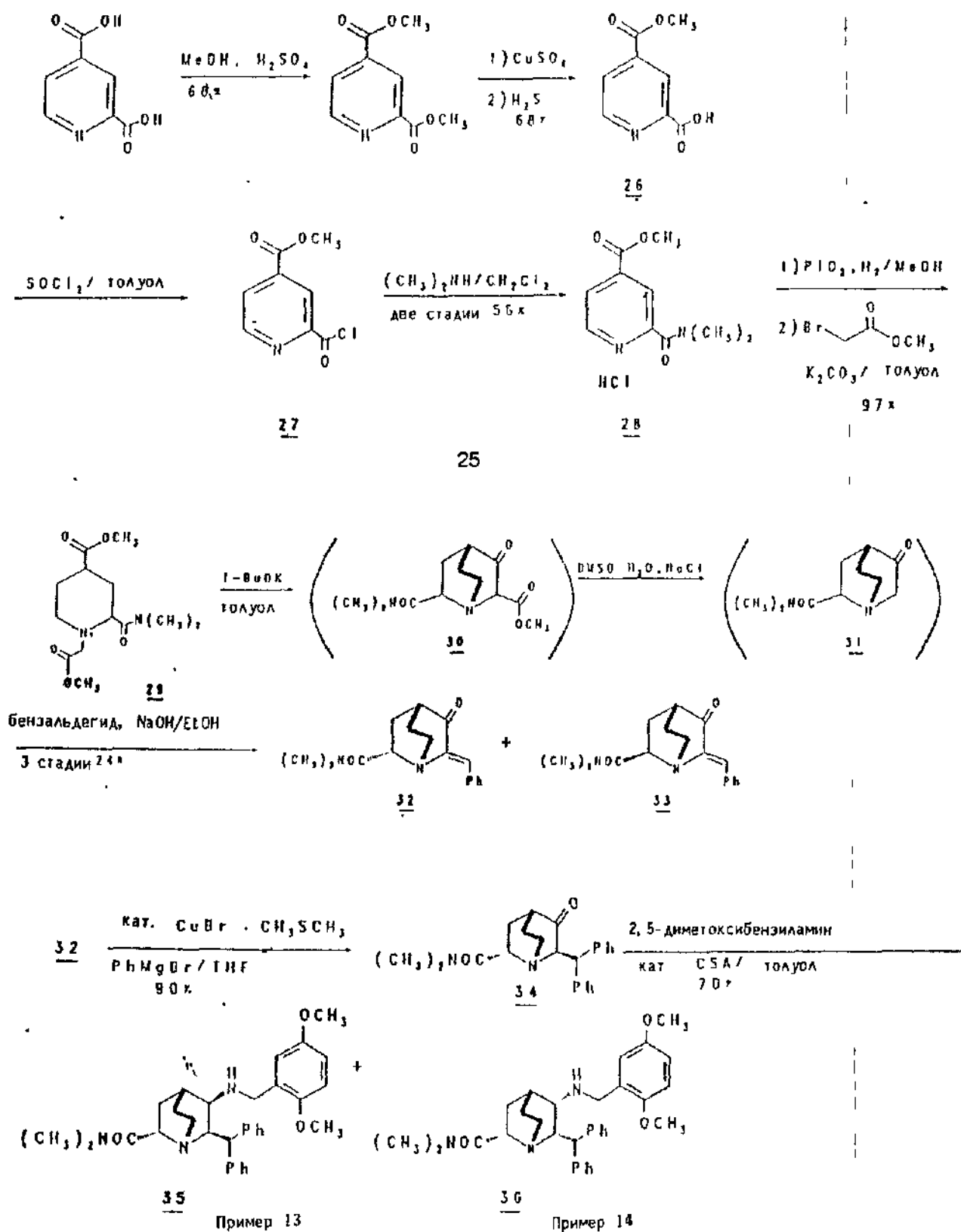


СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 9-10

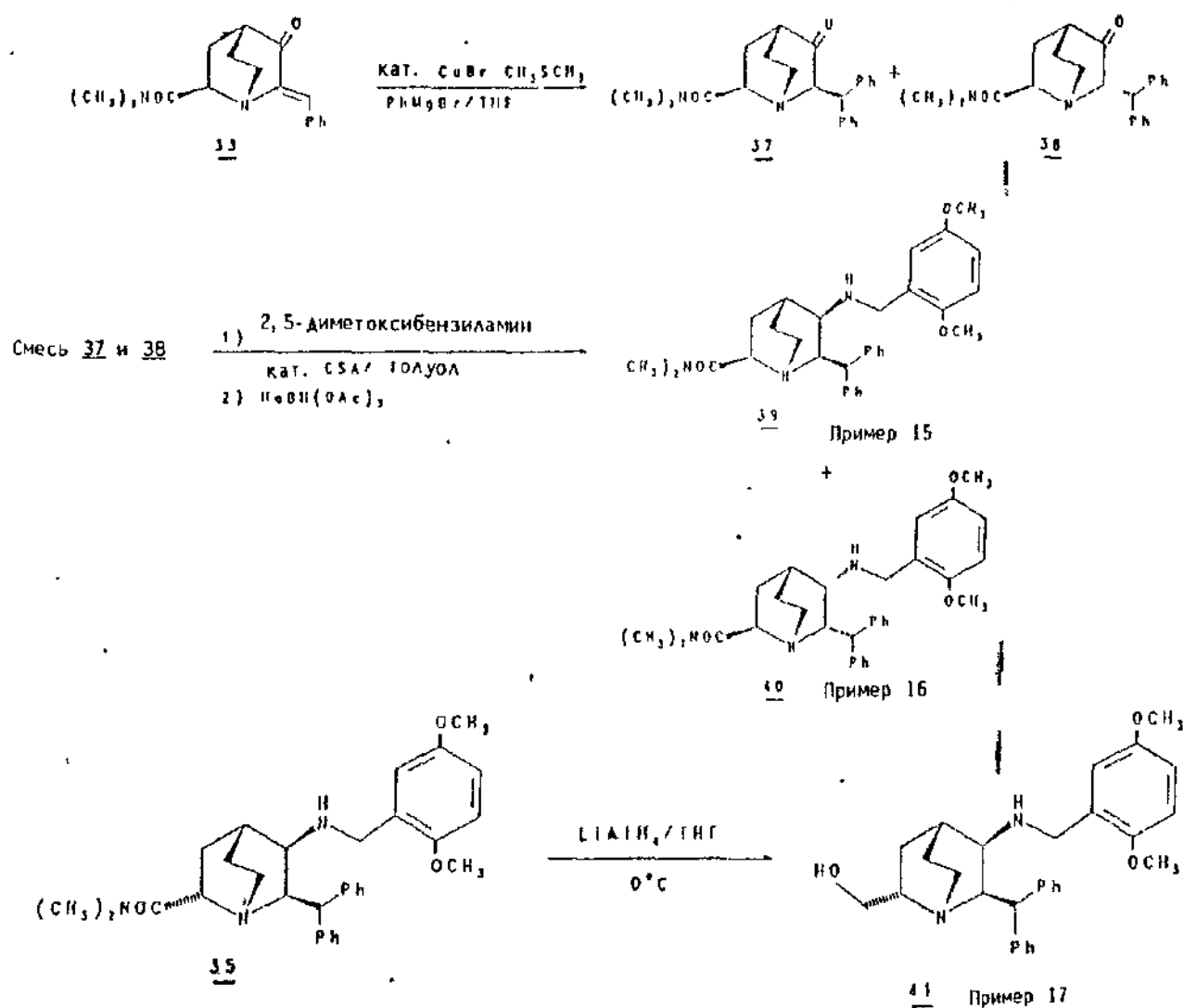




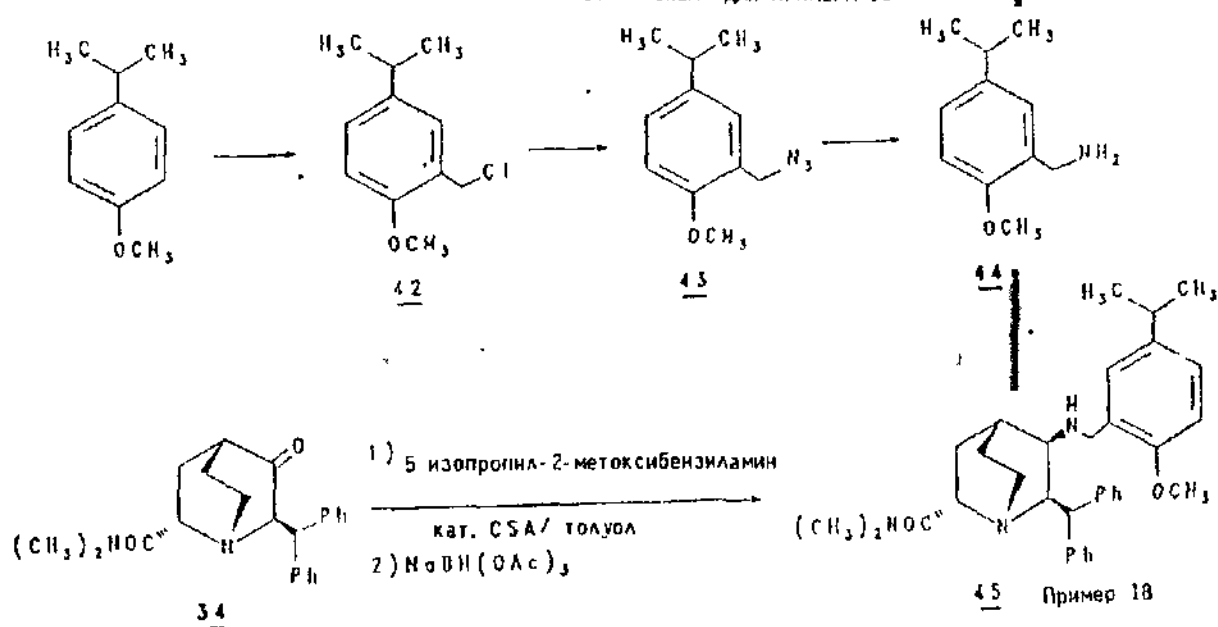
## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 13 И 14



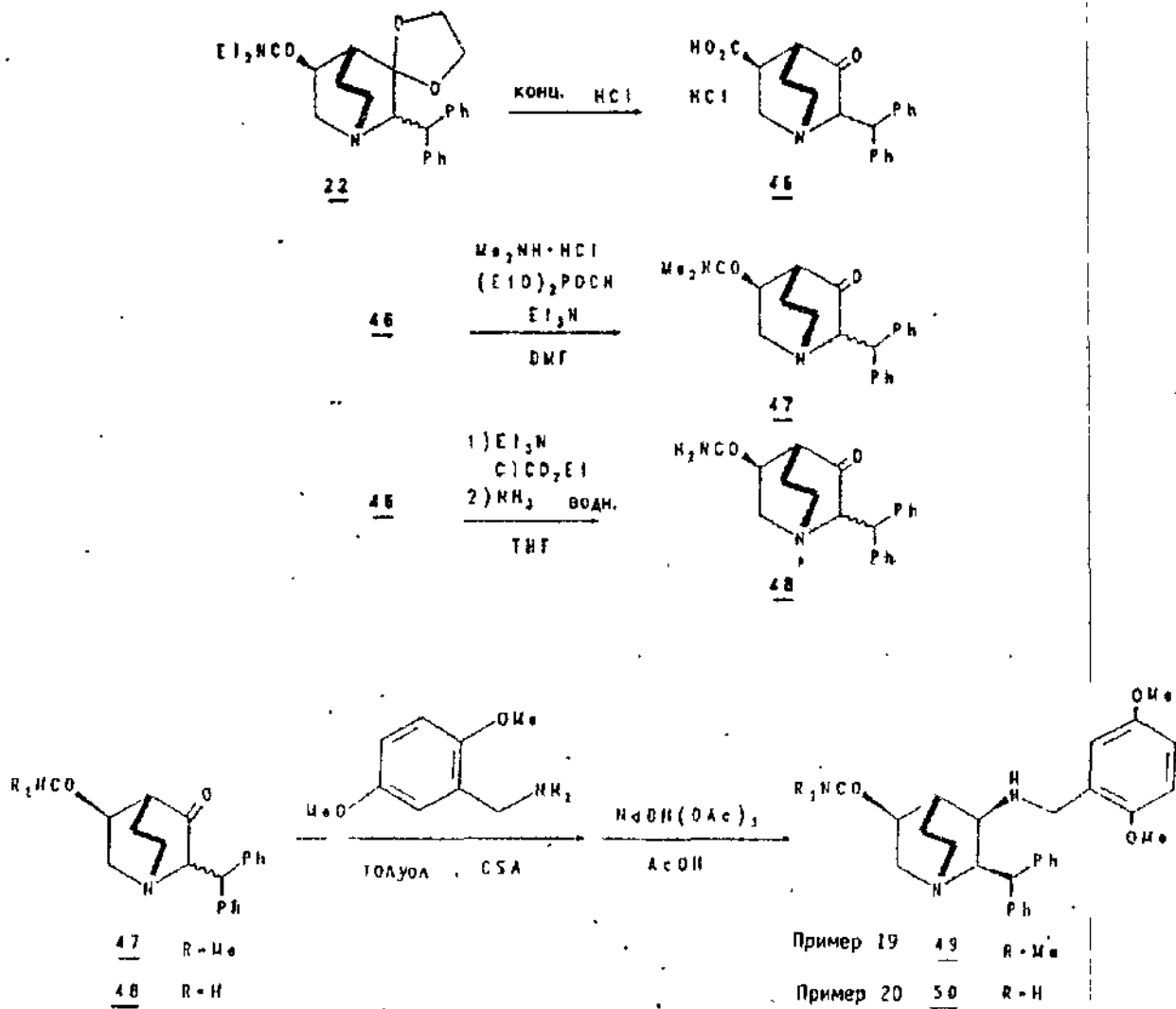
## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 15-17



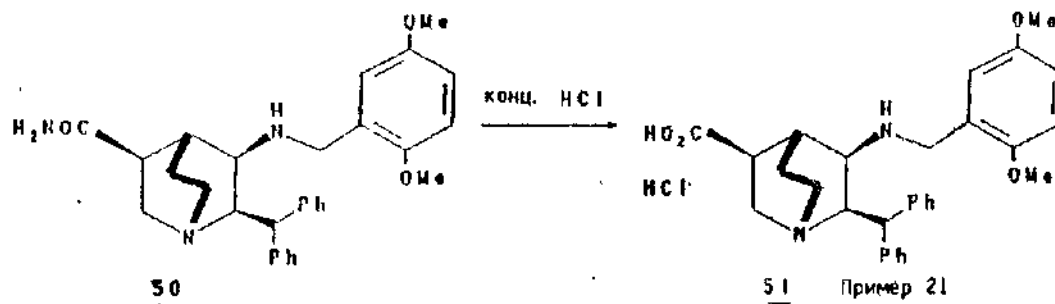
## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРА 18



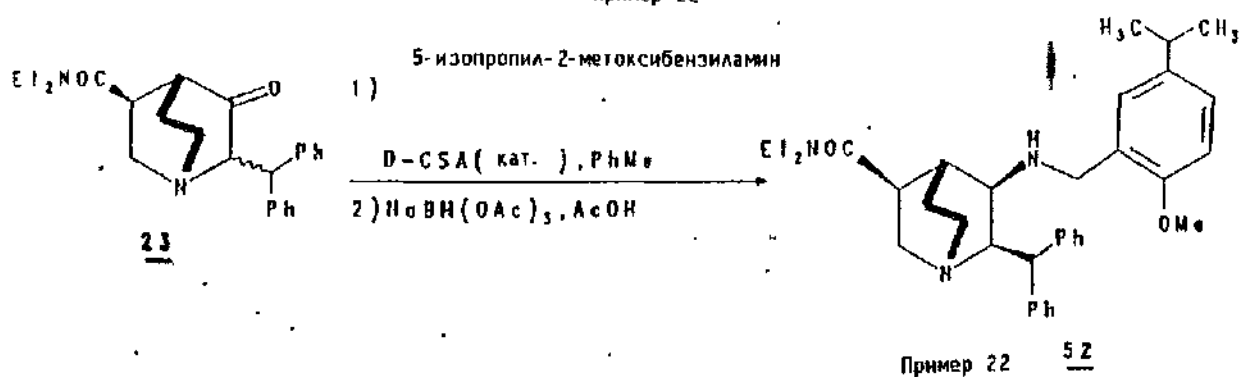
## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 19-20



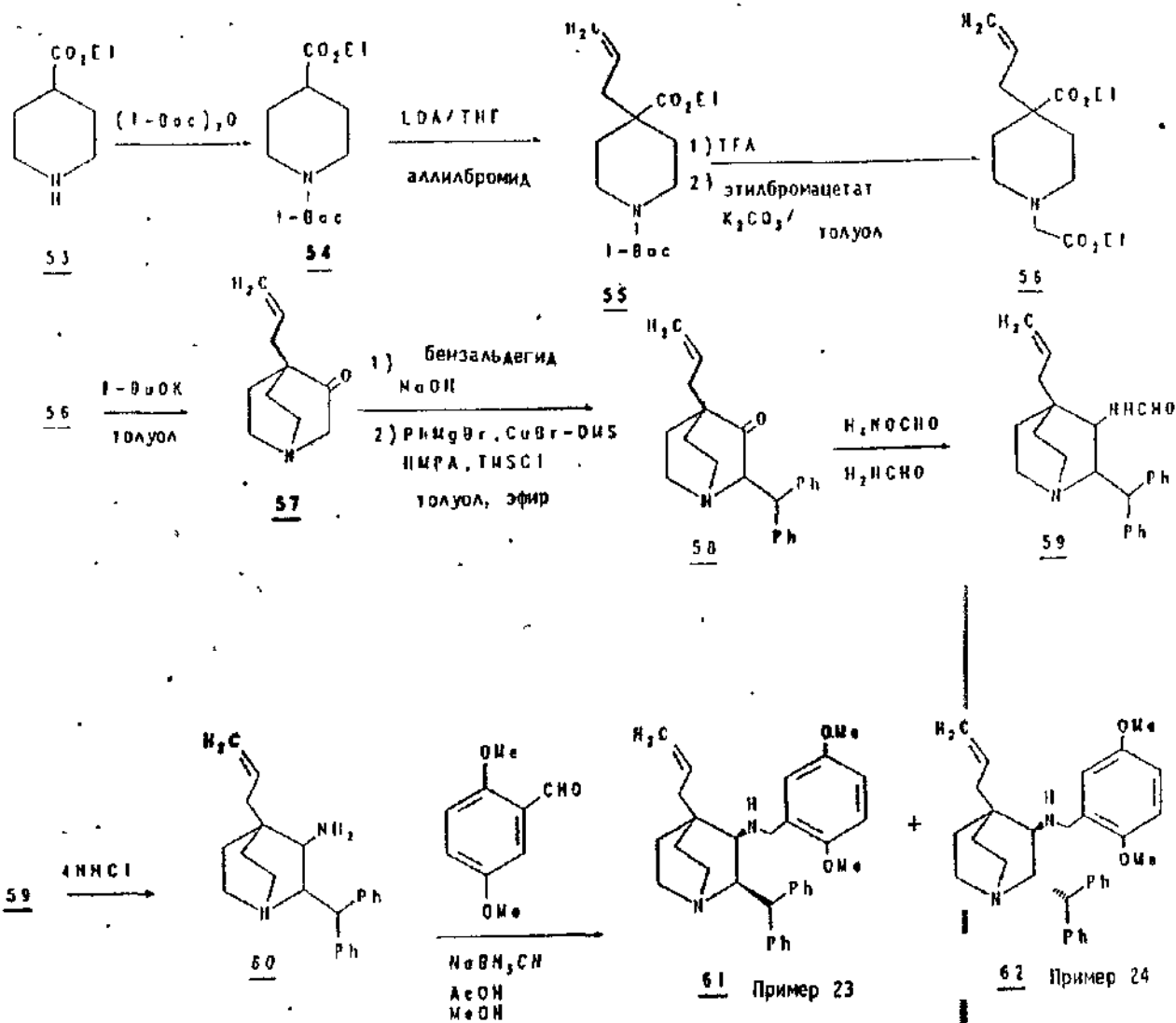
## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРА 21



## Пример 22

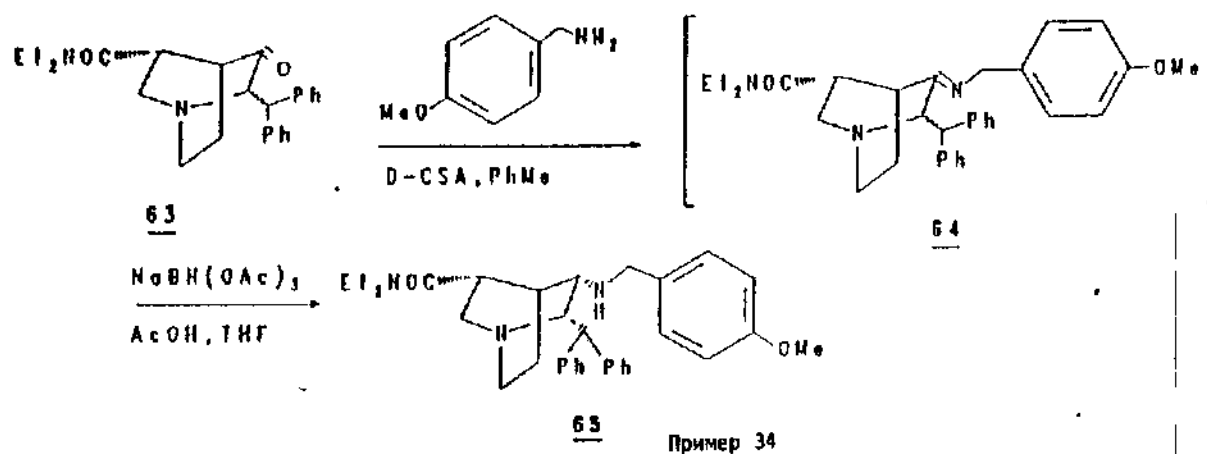


## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 23-24

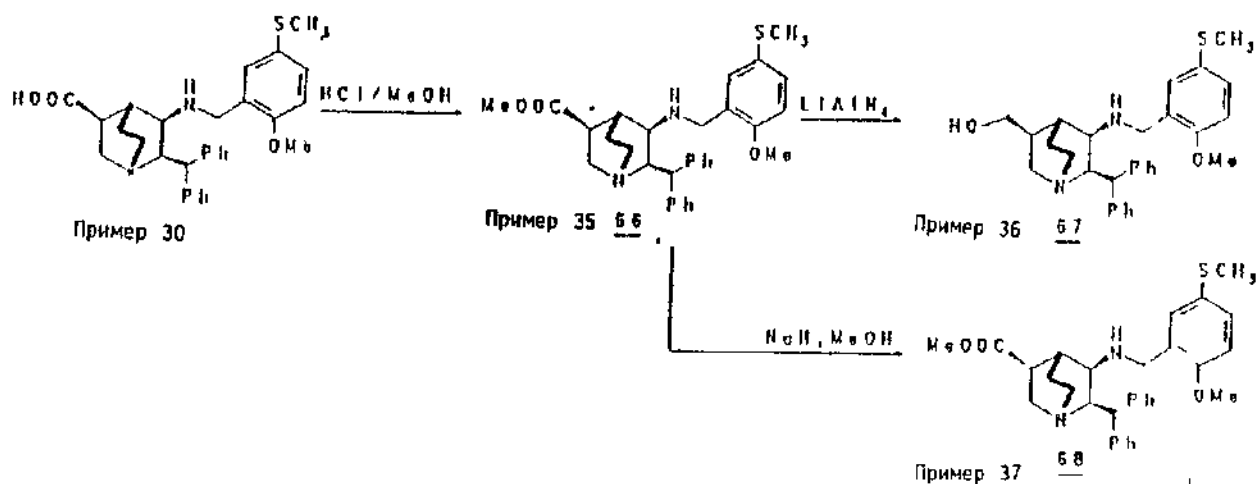




## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРА 34



## СИНТЕТИЧЕСКАЯ СХЕМА ДЛЯ ПРИМЕРОВ 35-37



Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М Самборська

Замовлення 505

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101