



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 96961

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 451/00

A61K 31/395 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АЗААДАМАНТАНОВІ ПОХІДНІ І СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200905813

(22) 06.11.2007

(24) 26.12.2011

(86) PCT/US2007/083687, 06.11.2007

(31) 60/856,992

(32) 06.11.2006

(33) US

(31) 60/908,143

(32) 26.03.2007

(33) US

(31) 11/935,157

(32) 05.11.2007

(33) US

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) СКРИМПФ МАЙКЛ Р, US, НЕРСЕСЯН ДІАНА Л, US, СІППІ КЕВІН Б, US, ЦЗІ ЦЗЯНЬГО, US, ЛІ ТАО, US, СКАНІО МАРК, US, ШИ ЛЕЙ, US, ЛІ ЧІХ-ХУНГ, US, БАННЕЛЛ УІЛЛЪЯМ, US, ЧЖАН ДЖИ-ОФФ ДЖ.З., US, БРЕКМЕЙЕР ПОЛ ДЖ, US, ЧЕНЬ ШУАН, US, ГЕНРІ РОДЖЕР Ф, US

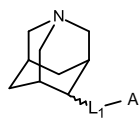
(73) ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, US

(56) WO 9951601 (A1) 14.10.1999

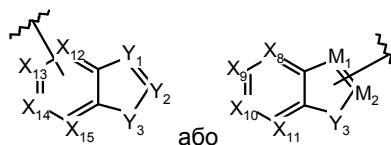
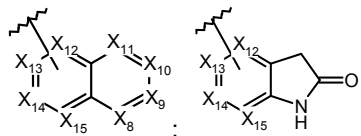
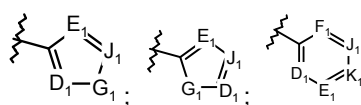
WO 9951602 (A1) 14.10.1999

US 5260303 (A) 09.11.1993

(57) 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки, де

L<sub>1</sub> являє собою -O- або -NR<sub>a</sub>-;A являє собою -Ar<sub>1</sub>, -Ar<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> або -Ar<sub>4</sub>-L<sub>3</sub>-Ar<sub>5</sub>;Ar<sub>1</sub> являє собою арил або гетероарил;Ar<sub>2</sub> являє собою арил або моноциклічний гетероарил;Ar<sub>3</sub> являє собою арил або гетероарил;Ar<sub>4</sub> являє собою біциклічний гетероарил;Ar<sub>5</sub> являє собою арил або гетероарил;L<sub>2</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>-, -CH<sub>2</sub>- або -C(O)NR<sub>a</sub>-;L<sub>3</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>- або -CH<sub>2</sub>-; іR<sub>a</sub> являє собою водень або алкіл.2. Сполука за п. 1, де A являє собою Ar<sub>1</sub>.3. Сполука за п. 2, де Ar<sub>1</sub> вибраний з групи, що включає:де D<sub>1</sub>, E<sub>1</sub>, F<sub>1</sub>, J<sub>1</sub>, K<sub>1</sub>, X<sub>8</sub>, X<sub>9</sub>, X<sub>10</sub> і X<sub>11</sub>, кожен незалежно, являють собою -CR<sub>1</sub> або N;X<sub>12</sub>, X<sub>13</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, M<sub>1</sub> і M<sub>2</sub>, кожен незалежно, являють собою CR<sub>1</sub>, N або C;G<sub>1</sub> являє собою -O-, NR<sub>1a</sub> або -S-;Y<sub>1</sub> являє собою -CR<sub>1</sub> або N;Y<sub>2</sub> являє собою -CR<sub>1</sub> або N;Y<sub>3</sub> являє собою NH, -O- або -S-;R<sub>1</sub> являє собою водень, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, нітро, -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, галогеналкіл або -C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>;R<sub>1a</sub> являє собою водень або алкіл;R<sub>b</sub> і R<sub>c</sub>, кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл;один з X<sub>12</sub>-X<sub>15</sub> являє собою C; іM<sub>1</sub> або M<sub>2</sub> являє собою C.

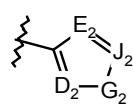
4. Сполука за п. 3, де

L<sub>1</sub> являє собою -O-.

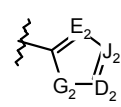
5. Сполука за п. 3, де

L<sub>1</sub> являє собою -NR<sub>a</sub>-.

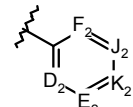
6. Сполука за п. 1, де

A являє собою -Ar<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub>.7. Сполука за п. 6, де Ar<sub>2</sub> вибраний з групи, що включає:

(i)



(ii)



(iii)

D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, J<sub>2</sub> і K<sub>2</sub>, кожен незалежно, являють собою -CT<sub>2</sub> або N;G<sub>2</sub> являє собою -O-, -NR<sub>2a</sub> або -S-;

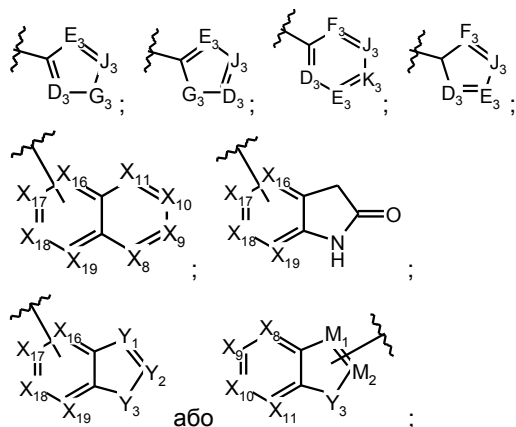
(13) C2

(11) 96961

(19) UA

у кожній із груп (i), (ii) і (iii), один замісник, представлений  $T_2$  або  $R_{2a}$ , де  $R_{2a}$  являє собою  $T_2$ , являє собою  $-L_2-Ar_3$ , і інші замісники, представлені  $T_2$ , являють собою водень, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, нітро або  $-NR_bR_c$ ;  $R_{2a}$  являє собою водень, алкіл або  $T_2$ ; і  $R_b$  і  $R_c$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл.

8. Сполука за п. 6, де  $Ar_3$  вибраний з групи, що включає:



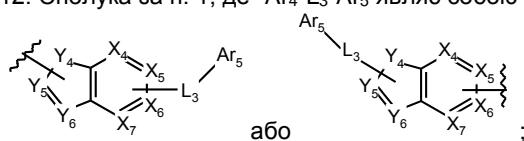
де  $D_3$ ,  $E_3$ ,  $F_3$ ,  $J_3$ ,  $K_3$ ,  $X_8$ ,  $X_9$ ,  $X_{10}$  і  $X_{11}$ , кожен незалежно, являють собою  $-CR_3$  або  $N$ ;  $X_{16}$ ,  $X_{17}$ ,  $X_{18}$ ,  $X_{19}$ ,  $M_1$  і  $M_2$ , кожен незалежно, являють собою  $-CR_3$ ,  $N$  або  $C$ ;  $G_3$  являє собою  $-O-$ ,  $-NR_{3a}$  або  $-S-$ ;  $Y_1$  являють собою  $-CR_3$  або  $N$ ;  $Y_2$  являють собою  $-CR_3$  або  $N$ ;  $Y_3$  являє собою  $NH$ ,  $-O-$  або  $-S-$ ;  $R_3$  являє собою водень, алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, гідрокси, нітро,  $R_eR_fN$  або арил, де арил являє собою, переважно, феніл, необов'язково заміщений галогеном, алкілом або ціано;  $R_{3a}$  являє собою водень, алкіл, алкілкарбоніл, три-тиларил, де арил являє собою, переважно, феніл;  $R_e$  і  $R_f$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл, або  $R_e$  і  $R_f$ , кожний, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце, де гетероциклічне кільце переважно являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл; один з  $X_{16}$ ,  $X_{17}$ ,  $X_{18}$  і  $X_{19}$  являє собою  $C$ ; і  $M_1$  або  $M_2$  являє собою  $C$ .

9. Сполука за п. 6, де  $L_1$  являє собою  $-NR_a-$ ; і  $L_2$  являє собою зв'язок.

10. Сполука за п. 6, де  $L_1$  являє собою  $-O-$ ; і  $L_2$  являє собою зв'язок.

11. Сполука за п. 1, де  $A$  являє собою  $-Ar_4-L_3-Ar_5$ .

12. Сполука за п. 1, де  $-Ar_4-L_3-Ar_5$  являє собою



$Y_4$  являє собою  $-NR_{4a}-$ ,  $-O-$  або  $-S-$ ;  
 $Y_5$  являє собою  $-N-$ ,  $C$  або  $-CR_{4a}-$ ;

$Y_6$  являє собою  $-N-$ ,  $C$  або  $-CR_{4a}-$ , за умови, що один з  $Y_5$  або  $Y_6$  являє собою  $C$ ;  
 $R_4$  являє собою водень, алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, гідрокси, нітро, оксо або  $R_eR_fN$ ;  
 $R_{4a}$  являє собою водень або алкіл;  
 $R_e$  і  $R_f$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл, або  $R_e$  і  $R_f$ , кожен, узяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце, де гетероциклічне кільце переважно являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл;  
 $X_4$  являє собою  $-N-$ ,  $C$  або  $-CR_{4a}-$ ;  
 $X_5$  являє собою  $-N-$ ,  $C$  або  $-CR_{4a}-$ ;  
 $X_6$  являє собою  $-N-$ ,  $C$  або  $-CR_{4a}-$ ;  
 $X_7$  являє собою  $-N-$ ,  $C$  або  $-CR_{4a}-$ , за умови, що тільки один з  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$  або  $X_7$  може бути  $-N-$ , тільки один являє собою  $C$ , а інші повинні бути відмінні від  $-N-$ ;  
і  $RX_4$ ,  $RX_5$ ,  $RX_6$  і  $RX_7$ , кожен незалежно, являють собою водень або алкіл.

13. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що включає:

(4S)-4-(6-хлорпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-(6-хлорпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-(6-фенілпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-(6-фенілпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-[6-(1-бензотієн-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-[6-(1-бензотієн-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-(5-бромпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-(5-фенілпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-(5-фенілпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-[5-(бензотієн-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-(6-хлорпіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-(6-амінопіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-(6-нітропіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4R)-4-(6-амінопіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4S)-4-(5-бромтіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;





(4S)-4-[(4-хлор-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4S)-4-[[4-(1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4S)-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4S)-4-[(4-піридин-4-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4S)-4-[(4-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 2-[(4S)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-карбоксамід;  
 2-[(4S)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-(4-хлорфеніл)-1,3-оксазол-4-карбоксамід;  
 2-[(4S)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксамід;  
 (4S)-4-[[5-(3-бромфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4S)-4-[[5-(1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)феніл];  
 (4S)-N-піридин-3-іл-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4S)-N-(5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4S)-N-[6-(1H-індол-6-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4S)-N-[6-(1H-індол-3-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4S)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4S)-4-[5-(1H-індол-6-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4R)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4R)-4-[5-(1H-індол-6-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан або  
 (4R)-4-[5-(1-бензофуран-5-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан.

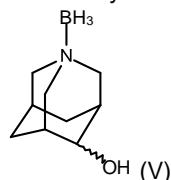
14. Спосіб лікування або профілактики станів, розладів або порушень, модульованих  $\alpha 7$  нікотинними ацетилхоліновими рецепторами,  $\alpha 4\beta 2$  нікотинними ацетилхоліновими рецепторами або обома  $\alpha 7$  і  $\alpha 4\beta 2$  нікотинними ацетилхоліновими рецепторами, де стан, розлад або порушення вибрано з групи, що включає погіршення пам'яті, розлад пізнавальної здатності, нейродегенеративний розлад і порушення розвитку нервової системи, що включає введення терапевтично придатної кількості сполуки формули (I).  
 15. Спосіб за п. 14, де стан або порушення вибрано з групи, що включає синдром дефіциту уваги, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера (AD), слабковиражені погіршення пізнавальної здатності, шизофренію, вікове погіршення пам'яті (AAMI), старечу деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, синдром Піка, деменцію, пов'язану з тільцями Леві, деменцію, пов'язану із синдромом Дауна, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, відмовлення від паління, синдром скасування нікотину, шизоафективний розлад, біполярний і маніакальний розлад, порушення функції ЦНС, пов'язане з черепно-мозковою травмою, гострий біль, післяопераційний біль, хронічний біль, запальний біль і невралгічний біль.

16. Спосіб за п. 14, де стан або розлад являє собою порушення пізнавальної здатності, пов'язані із синдромом дефіциту уваги і гіперактивності, шизофренією, хворобою Альцгеймера, слабковиражені погіршення пізнавальної здатності, вікове погіршення пам'яті і порушення пізнавальної здатності при шизофренії.

17. Спосіб за п. 14, що додатково включає введення сполуки формули (I) у поєднанні з нетиповим антипсихотичним засобом.

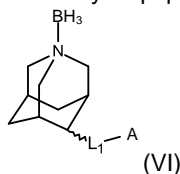
18. Спосіб за п. 14, де стан або розлад вибраний із групи, що включає безплідність, циркуляторну недостатність, необхідність росту нових кровоносних судин, пов'язану із загоєнням ран, необхідність росту нових кровоносних судин, пов'язану з васкуляризациєю шкірних трансплантатів, ішемію, запалення, артрит і пов'язані з цим розлади, загоєння ран і ускладнення, пов'язані з діабетом.

19. Застосування сполуки формули (V)



для одержання сполуки формули (I) за п. 1.

20. Сполука формули (VI)



або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки, де

$L_1$  являє собою -O- або -NR<sub>a</sub>;

A являє собою -Ar<sub>1</sub>, -Ar<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> або -Ar<sub>4</sub>-L<sub>3</sub>-Ar<sub>5</sub>;

Ar<sub>1</sub> являє собою арил або гетероарил;

Ar<sub>2</sub> являє собою арил або моноциклічний гетероарил;

Ar<sub>3</sub> являє собою арил або гетероарил;

Ar<sub>4</sub> являє собою біциклічний гетероарил;

Ar<sub>5</sub> являє собою арил або гетероарил;

L<sub>2</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>-, -CH<sub>2</sub>- або -C(O)NR<sub>a</sub>;

L<sub>3</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>-, або -CH<sub>2</sub>-; і

R<sub>a</sub> являє собою водень або алкіл.

21. Сполука за п. 20, де сполука являє собою проліки сполуки формули (I) за п. 1.

22. Сполука за п. 20, де сполука вибрана з групи, що включає:

(4R)-4-(5-бромпіридин-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

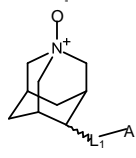
(4S)-4-(6-хлорпіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4S)-4-(6-нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4R)-4-(6-нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4S)-4-(5-бромтіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4R)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-[5-(4-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4R)-4-[5-(4-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-[5-(3-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4R)-4-[5-(3-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-[5-(1H-індол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4R)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-(бензотіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4R)-4-(бензотіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-(6-хлорбензотіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4R)-4-(6-хлорбензотіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4S)-4-(бензоксазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном.

23. Сполука формули (VII)



або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки, де

L<sub>1</sub> являє собою -O- або -NR<sub>a</sub>-;

A являє собою -Ar<sub>1</sub>-, -Ar<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> або -Ar<sub>4</sub>-L<sub>3</sub>-Ar<sub>5</sub>;

Ar<sub>1</sub> являє собою арил або гетероарил;

Ar<sub>2</sub> являє собою арил або моноциклічний гетероарил;

Ar<sub>3</sub> являє собою арил або гетероарил;

Ar<sub>4</sub> являє собою біциклічний гетероарил;

Ar<sub>5</sub> являє собою арил або гетероарил;

L<sub>2</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>-, -CH<sub>2</sub>- або -C(O)NR<sub>a</sub>-;

L<sub>3</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>- або -CH<sub>2</sub>-; і

R<sub>a</sub> являє собою водень або алкіл.

24. Сполука за п. 23, де сполука являє собою проліки сполуки формули (I) за п. 1.

25. Сполука за п. 23, де сполука вибрана з групи, що включає:

(4S)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид;  
 (4S)-5-4-[2-(1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксидилокси)тіазол-5-іл]індолін-2-он або  
 (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид.

26. Сполука, вибрана з групи, що включає:

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у негідратованій формі,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у формі гідрату,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у негідратованій формі,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у формі гідрату,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у негідратованій формі,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у формі гідрату,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, 1/4 гідрат,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, півторагідрат,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат або

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан моногідроцитрат.

27. Кристалічна сіль (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, ідентифікована методом порошкового рентгеноструктурного аналізу, де сіль вибрана з групи, що включає:

кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у негідратованій формі, що демонструє щонайменше один характеристичний пік на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 4,96±0,20, 9,99±0,20, 11,77±0,20, 14,62±0,20, 14,99±0,20, 18,14±0,20, 18,44±0,20, 19,48±0,20, 20,05±0,20, 21,02±0,20, 21,38±0,20, 22,76±0,20, 24,74±0,20, 26,65±0,20 і 32,19±0,20;

кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у формі гідрату, що демонструє щонайменше один характеристичний пік на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 4,63±0,20, 9,26±0,20, 13,43±0,20, 13,91±0,20, 15,98±0,20, 17,86±0,20, 21,36±0,20 і 22,33±0,20;

кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у негідратованій формі, що демонструє щонайменше один характеристичний

пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 5,14±0,20, 10,31±0,20, 11,20±0,20, 13,17±0,20, 13,47±0,20, 15,61±0,20, 16,69±0,20, 17,27±0,20, 17,50±0,20, 18,56±0,20, 18,90±0,20, 19,41±0,20, 20,93±0,20, 21,80±0,20, 22,53±0,20, 23,96±0,20, 26,01±0,20 і 26,44±0,20;  
кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у формі гідрату, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 5,28±0,20, 9,82±0,20, 10,61±0,20, 13,79±0,20, 14,24±0,20, 15,13±0,20, 16,65±0,20, 16,95±0,20, 18,35±0,20, 19,52±0,20, 19,84±0,20, 21,55±0,20, 23,85±0,20, 24,26±0,20 і 25,80±0,20;  
кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у негідратованій формі, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 12,53±0,20, 13,50±0,20, 14,76±0,20, 16,98±0,20, 18,07±0,20, 18,34±0,20, 18,35±0,20, 18,88±0,20, 19,62±0,20, 19,67±0,20, 20,00±0,20, 20,71±0,20, 23,64±0,20, 23,96±0,20, 25,61±0,20 і 36,29±0,20;  
кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у формі гідрату, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 8,92±0,20, 10,94±0,20, 11,71±0,20, 13,41±0,20, 14,90±0,20, 17,61±0,20, 17,92±0,20, 18,19±0,20, 19,60±0,20, 22,58±0,20, 26,19±0,20 і 27,07±0,20;  
кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, 1/4 гідрат, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 5,19±0,20, 12,96±0,20, 13,00±0,20, 14,88±0,20, 14,98±0,20, 15,61±0,20, 17,79±0,20, 18,26±0,20, 18,93±0,20, 20,02±0,20, 20,67±0,20, 20,86±0,20, 21,72±0,20, 22,38±0,20, 22,55±0,20, 24,09±0,20 і 26,10±0,20;  
кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, півторагідрат, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 4,94±0,20, 9,93±0,20, 14,09±0,20, 14,90±0,20, 17,85±0,20, 19,92±0,20, 21,72±0,20, 22,43±0,20, 22,63±0,20 і 23,95±0,20;  
кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 7,98±0,20, 11,98±0,20, 12,45±0,20, 15,76±0,20, 16,00±0,20, 17,75±0,20, 18,79±0,20, 18,82±0,20, 20,59±0,20, 22,25±0,20, 22,61±0,20, 24,16±0,20, 24,79±0,20, 25,06±0,20, 26,21±0,20 і 29,43±0,20; або  
кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан моногідроцитрат, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 9,37±0,20, 9,62±0,20, 10,30±0,20, 11,24±0,20, 12,18±0,20, 13,73±0,20, 15,55±0,20, 16,17±0,20,

16,37±0,20, 16,76±0,20, 18,35±0,20, 18,67±0,20, 18,89±0,20, 19,98±0,20, 20,48±0,20, 20,94±0,20, 21,54±0,20 і 22,02±0,20.

28. Кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан у формі вільної основи, що демонструє щонайменше один характеристичний пик на порошковій рентгенограмі при наступних значеннях два тета: 7,18±0,20, 10,19±0,20, 13,90±0,20, 14,37±0,20, 14,40±0,20, 14,66±0,20, 15,09±0,20, 15,21±0,20, 18,13±0,20, 18,43±0,20, 19,41±0,20, 19,88±0,20 (два піки), 20,09±0,20, 20,46±0,20, 21,66±0,20, 23,08±0,20, 26,84±0,20, 28,71±0,20 і 30,90±0,20.

29. По суті чиста кристалічна сіль, вибрана з групи, що включає:

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітартрат у негідратованій формі,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітартрат у формі гідрату,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у негідратованій формі,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у формі гідрату,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у негідратованій формі,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у формі гідрату,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, 1/4 гідрат,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, півторагідрат,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат,

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан моногідроцитрат або

(4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан.

30. Кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у негідратованій формі, що має параметри елементарної комірки, де  $a=12,958(17)$  Å,  $b=7,561(10)$  Å,  $c=39,66(5)$  Å і  $\beta=94,54(2)^\circ$ .

31. Кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, 1/4 гідрат, що має параметри елементарної комірки, де  $a=19,440(7)$  Å,  $b=9,969(4)$  Å,  $c=35,322(13)$  Å і  $\beta=105,325(17)^\circ$ .

32. Кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат, що має параметри елементарної комірки, де  $a=22,651(8)$  Å,  $b=9,992(3)$  Å,  $c=10,338(4)$  Å і  $\beta=101,961(5)^\circ$ .

33. Кристалічний (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан у формі вільної основи, що має параметри елементарної комірки, де  $a=6,4427(17)$  Å,  $b=9,895(3)$  Å,

$c=13,102(4) \text{ \AA}$  і  $\alpha=70,145(4)^\circ$ ,  $\beta=81,691(4)^\circ$  і  $\gamma=73,391(4)^\circ$ .

34. Спосіб одержання солі лимонної кислоти (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-

азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, що включає перекристалізацію (4S)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану в лимонній кислоті і метанолі.

Дана патентна заявка заявляє пріоритет Тимчасової Патентної Заявки США 60/856992, поданої 6 листопада 2006 року, і Тимчасової Патентної Заявки США 60/908143, поданої 26 березня 2007 року, кожна з цих заявок включена в дану заявку за допомогою посилання в повному обсязі.

Винахід стосується азаадамантанових похідних і, більш конкретно, ефір- або амін-заміщених азаадамантанових похідних, композицій, що включають такі сполуки, способів профілактики або лікування станів і захворювань з використанням таких сполук і композицій, способів одержання таких сполук і проміжних сполук, одержуваних у процесі одержання таких сполук.

Нікотинові ацетилхолінові рецептори (nACh) широко поширені в центральній (ЦНС) і периферичній (ПНС) нервовій системі. Такі рецептори відіграють важливу роль у регулюванні функції ЦНС, зокрема, шляхом модуляції вивільнення широкого ряду нейротрансмітера, включаючи, але необов'язково обмежуючись цим, ацетилхолін, норепінефрин, допамін, серотонін і GABA. Отже, нікотинові рецептори опосередковують дуже широкий ряд фізіологічних ефектів, і вони були націлені на терапевтичне лікування розладів, пов'язаних з пізнавальною функцією, запам'ятовуванням і пам'яттю, нейродегенеративних розладів, болю, запалення, психозу, сенсорних розладів, розладів настрою й емоційних розладів, серед інших станів.

Велика кількість підтипів nACh існує в ЦНС і на периферії. Кожен з таких підтипів має різні ефекти на регулювання в цілому фізіологічної функції. Типово, nAChRs являють собою іонні канали, що утворені з пентамерного ансамблю білкових субодиниць. Щонайменше 12 білкових субодиниць,  $\alpha 2$ - $\alpha 10$  і  $\beta 2$ - $\beta 4$ , були ідентифіковані в нервовій тканині. Ці субодиниці забезпечують велике різноманіття гомомерних і гетеромерних комбінацій, що дають різні підтипи рецепторів. Наприклад, переважаючий рецептор, що є відповідальним за високо афінне зв'язування нікотину в тканині головного мозку, має композицію  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  ( $\alpha 4\beta 2$  підтип), тоді як інша основна популяція рецепторів складається з гомомерних  $(\alpha 7)_5$  ( $\alpha 7$  підтип) рецепторів.

Деякі сполуки, такі як нікотин рослинних алкалоїдів, взаємодіють із усіма підтипами nACh, що пояснює сильні фізіологічні ефекти такої сполуки. Хоча було показано, що нікотин має багато сприятливих властивостей, не всі ефекти, опосередковані нікотином, є бажаними. Наприклад, нікотин виявляє шлунково-кишкові і серцево-судинні побічні ефекти, що виявляються при терапевтичних дозах, і його природа, що викликає залежність від нього, і гостра токсичність добре відомі. Ліганди, що є селективними для взаємодії тільки з деякими

підтипами nACh, надають потенційну можливість досягнення сприятливих терапевтичних ефектів з більш широким полем безпеки.

Було показано, що  $\alpha 7$  і  $\alpha 4\beta 2$  nACh відіграють істотну роль у поліпшенні пізнавальної функції, включаючи аспекти запам'ятовування, пам'яті й уваги (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Наприклад,  $\alpha 7$  nAChR зв'язують зі станами і розладами, що стосуються таких як синдром дефіциту уваги, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), шизофренія, хвороба Альцгеймера (AD), слабковиражені погіршення пізнавальної здатності, стареча деменція, деменція, пов'язана з тільцями Леві, деменція, пов'язана із синдромом Дауна, деменція, пов'язана зі СНІДом, і синдром Піка, а також запалення. Підтип  $\alpha 4\beta 2$  рецептора пов'язаний з увагою, пізнавальною здатністю, епілепсією і контролем болю (Paterson and Norberg, Progress in Neurobiology 61, 75-111, 2000), а також відмовою від паління або синдромом скасування нікотину.

Активність на обох підтипах nACh,  $\alpha 7$  і  $\alpha 4\beta 2$ , можна модифікувати або регулювати шляхом введення селективних у відношенні даного підтипу лігандів nACh. Ліганди можуть виявляти властивості антагоніста, агоніста або часткового агоніста. Сполуки, що діють як аллостерическі модулятори також є відомими.

Хоча сполуки, які неселективно демонструють активність на ряді підтипів нікотинового рецептора, включаючи  $\alpha 4\beta 2$  і  $\alpha 7$  nACh, є відомими, бажано було б забезпечити сполуки, що взаємодіють селективним чином з  $\alpha 7$ -вмісними нейронними nACh,  $\alpha 4\beta 2$  nACh, або  $\alpha 7$  і  $\alpha 4\beta 2$  nAChRs, у порівнянні з іншими підтипами.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 являє собою порошкову рентгенограму безводного L-бітартрата (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану.

Фіг. 2 являє собою порошкову рентгенограму L-бітартрата (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану у формі гідрату.

Фіг. 2A являє собою термограму L-бітартрата (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану у формі гідрату, одержану за допомогою термogrавіметричного аналізу (TGA).

Фіг. 3 являє собою порошкову рентгенограму безводного дигідрофосфату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану.

Фіг. 4 являє собою порошкову рентгенограму дигідрофосфату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану у формі гідрату.



Фіг. 4А являє собою термограму дигідрофосфату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану у формі гідрату, одержану за допомогою термогравіметричного аналізу.

Фіг. 5 являє собою порошкову рентгенограму безводного бісукцинату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану.

Фіг. 6 являє собою порошкову рентгенограму бісукцинату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану у формі гідрату.

Фіг. 6А являє собою термограму бісукцинату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану у формі гідрату, одержану за допомогою термогравіметричного аналізу.

Фіг. 7 являє собою порошкову рентгенограму гідрохлориду (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, 1/4 гідрату.

Фіг. 8 являє собою порошкову рентгенограму гідрохлориду (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, півторагідрату.

Фіг. 8А являє собою термограму гідрохлориду (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, півторагідрату, одержану за допомогою термогравіметричного аналізу.

Фіг. 9 являє собою порошкову рентгенограму дигідроцитрату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану.

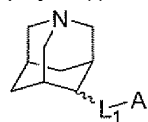
Фіг. 10 являє собою порошкову рентгенограму моногідроцитрату (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану.

Фіг. 11 являє собою порошкову рентгенограму (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану у формі вільної основи.

Фіг. 5, 7, 9 і 11 представляють рентгенограми, одержані на основі даних монокристалу відповідної сполуки.

Винахід направлений на азаадамантанові похідні, композиції, що містять такі сполуки, способи одержання таких сполук і проміжні сполуки, одержувані в процесі одержання таких сполук. Більш конкретно, винахід стосується ефір- або амін-заміщених азаадамантанових сполук і відповідних способів і технологічних процесів.

Один аспект винаходу стосується сполуки формули (I)



(I);

або її фармацевтично прийнятної солі або проліків, де

$L_1$  являє собою -O- або -NR<sub>a</sub>;

A являє собою -Ar<sub>1</sub>, -Ar<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> або -Ar<sub>4</sub>-L<sub>3</sub>-Ar<sub>5</sub>;

Ar<sub>1</sub> являє собою арил або гетероарил;

Ar<sub>2</sub> являє собою арил або моноциклічний гетероарил;

Ar<sub>3</sub> являє собою арил або гетероарил;

Ar<sub>4</sub> являє собою біциклічний гетероарил;

Ar<sub>5</sub> являє собою арил або гетероарил;

L<sub>2</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>-, -C(O)NR<sub>a</sub>- або -CH<sub>2</sub>-;

L<sub>3</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>- або -CH<sub>2</sub>-; і

R<sub>a</sub> являє собою водень або алкіл.

Інший аспект винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуки за даним винаходом. Такі композиції можна вводити згідно зі способом за даним винаходом, зазвичай, як частину схеми терапевтичного лікування для лікування або профілактики станів або захворювань, пов'язаних з nACh активністю і, більш конкретно, α7 nAChR активністю, α4β2 nACh активністю, або як α7 nAChR активністю, так і α4β2 nACh активністю.

Ще один аспект винаходу стосується способу модулювання активностей α7 і α4β2 nACh. Спосіб застосовують для лікування, профілактики, або і для лікування і для профілактики, станів і захворювань, викликаних як α7, так і α4β2 nACh активністю, зокрема, у ссавців.

Наступний аспект винаходу стосується способу селективного модулювання nACh активності, наприклад, α7 nAChR активності. Спосіб застосовують для лікування, профілактики, або і для лікування і для профілактики, станів і захворювань, пов'язаних з α7 nAChR активністю у ссавців. Також розглядається спосіб селективного модулювання α4β2 nACh активності.

Такі способи є корисними при станах і розладах, пов'язаних з дефіцитом уваги, дефіцитом уваги при гіперактивності (ADHD), хворобою Альцгеймера (AD), шизофренією, слабковираженим погіршенням пізнавальної здатності, віковим погіршенням пам'яті (AAMI), старечою деменцією, деменцією, пов'язаною зі СНІДом, синдромом Піка, деменцією, пов'язаною з тільцями Леві, деменцією, пов'язаною із синдромом Дауна, шизофренією, відмовою від паління, синдромом скасування нікотину, бічним аміотрофічним склерозом, хворобою Гентінгтона, зниженою функцією ЦНС, пов'язаною з черепно-мозковою травмою, гострим боєм, післяопераційним боєм, хронічним боєм, запальним боєм, невропатичним боєм, безплідністю, порушенням кровообігу, необхідністю росту нових кровоносних судин, пов'язаною з загоєнням ран, більш конкретно, циркуляцією навколо перекриття кровотоку, необхідністю росту нових кровоносних судин, пов'язаною з васкуляризацією шкірних трансплантатів, ішемією, запаленням, сепсисом, загоєнням ран і інших ускладнень, пов'язаних з діабетом, серед інших системних і нейроімунномодуючих активностей.

Винахід також стосується конкретних солей визначених сполук за даним винаходом, а також до композицій, що їх містять, і способів одержання таких сполук і солей.

Далі описані сполуки, що включають їх солі, композиції, що містять такі сполуки, способи застосування сполук і способи одержання сполук, а також проміжні сполуки, одержані в таких способах.

Докладний опис винаходу  
Визначення термінів

Як використано в даному описі і прикладеній формулі винаходу, наступні терміни мають наступні значення:

Термін "алкеніл", як він використовується в даній заявці, означає вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю й містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, утворений шляхом видалення двох атомів водню. Типові приклади алкенілу включають, але не обмежуються цим, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 2-метил-1-гептеніл і 3-деценіл.

Термін "алкенілен" означає двовалентну групу, одержану з вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю, що містить щонайменше один подвійний зв'язок. Типові приклади алкенілену включають, але не обмежуються цим,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  і  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

Термін "алкенілокси", як він використовується в даній заявці, означає алкенільну групу, як визначено в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Типові приклади алкенілокси включають, але не обмежуються цим, алілокси, 2-бутенілокси і 3-бутенілокси.

Термін "алкокси", як він використовується в даній заявці, означає алکیلну групу, як визначено в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Типові приклади алкокси включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси і гексилокси.

Термін "алкоксіалкокси", як він використовується в даній заявці, означає алкоксигрупу, як визначено в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через іншу алкоксигрупу, як визначено в даній заявці. Типові приклади алкоксіалкокси включають, але не обмежуються цим, трет-бутоксиметокси, 2-етоксіетокси, 2-метоксіетокси і метоксиметокси.

Термін "алкоксіалкоксіалкіл", як він використовується в даній заявці, означає алкоксіалкоксигрупу, як визначено в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алکیلну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкоксіалкоксіалкілу включають, але не обмежуються цим, трет-бутоксиметоксиметил, етоксиметоксиметил, (2-метоксіетокси)метил і 2-(2-метоксіетоксі)етил.

Термін "алкоксіалкіл", як він використовується в даній заявці, означає алкоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алکیلну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкоксіалкілу включають, але не обмежуються цим, трет-бутоксиметил, 2-етоксіетил, 2-метоксіетил і метоксиметил.

Термін "алкоксикарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає алкоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкоксикарбонілу включають, але не обмежуються цим, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

Термін "алкоксикарбоніалкіл", як він використовується в даній заявці, означає алкоксикарбонільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алکیلну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкоксикарбоніалкілу включають, але не обмежуються цим, 3-метоксикарбонілпропіл, 4-етоксикарбонілбутил і 2-трет-бутоксикарбонілетил.

Термін "алкоксисульфоніл", як він використовується в даній заявці, означає алкоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через сульфонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкоксисульфонілу включають, але не обмежуються цим, метоксисульфоніл, етоксисульфоніл і пропоксисульфоніл.

Термін "алкіл", як він використовується в даній заявці, означає вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл і н-децил.

Термін "алкілкарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає алکیلну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкілкарбонілу включають, але не обмежуються цим, ацетил, 1-оксопропіл, 2,2-диметил-1-оксопропіл, 1-оксобутил і 1-оксопентил.

Термін "алкілкарбоніалкіл", як він використовується в даній заявці, означає алкілкарбонільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алکیلну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкілкарбоніалкілу включають, але не обмежуються цим, 2-оксопропіл, 3,3-диметил-2-оксопропіл, 3-оксобутил і 3-оксопентил.

Термін "алкілкарбонілокси", як він використовується в даній заявці, означає алкілкарбонільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Типові приклади алкілкарбонілокси включають, але не обмежуються цим, ацетилокси, етилкарбонілокси і трет-бутилкарбонілокси.

Термін "алкілен" означає двовалентну групу, одержану з вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Типові приклади алкілену включають, але не обмежуються цим,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  і  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

Термін "алкілсульфініл", як він використовується в даній заявці, означає алکیلну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через сульфінільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкілсульфінілу включають, але не обмежуються цим, метилсульфініл і етилсульфініл.

Термін "алкілсульфініалкіл", як він використовується в даній заявці, означає алкілсульфініль-

ну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкілсульфоніалкілу включають, але не обмежуються цим, метилсульфонілметил і етилсульфонілметил.

Термін "алкілсульфоніл", як він використовується в даній заявці, означає алкільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через сульфонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкілсульфонілу включають, але не обмежуються цим, метилсульфоніл і етилсульфоніл.

Термін "алкілсульфоніалкіл", як він використовується в даній заявці, означає алкілсульфонільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкілсульфоніалкілу включають, але не обмежуються цим, метилсульфонілметил і етилсульфонілметил.

Термін "алкілтіо", як він використовується в даній заявці, означає алкільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади алкілтіо включають, але не обмежуються цим, метилтіо, етилтіо, трет-бутилтіо і гексилтіо.

Термін "алкілтіоалкіл", як він використовується в даній заявці, означає алкілтіогрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади алкілтіоалкілу включають, але не обмежуються цим, метилтіометил і 2-(етилтіо)етил.

Термін "алкініл", як він використовується в даній заявці, означає вуглеводневу групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю й містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Типові приклади алкінілу включають, але не обмежуються цим, ацетиленіл, 1-пропініл, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-пентиніл і 1-бутиніл.

Термін "алкінілен" означає двовалентну групу, одержану з вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю, що містить щонайменше один потрійний зв'язок. Типові приклади алкінілену включають, але не обмежуються цим,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2C\equiv C-$ ,  $-CH^{\circ}(CH_3)CH_2C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2-$  і  $-C\equiv CCH^{\circ}(CH_3)CH_2-$ .

Термін "алкінілокси", як він використовується в даній заявці, означає алкінільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Типові приклади алкінілокси включають, але не обмежуються цим, 2-пропінілокси і 2-бутинілокси.

Термін "арил", як він використовується в даній заявці, означає феніл, біциклічний арил або трициклічний арил. Біциклічний арил являє собою нафтил, феніл, конденсований з циклоалкілом або феніл, конденсований з циклоалкенілом. Типові приклади біциклічного арилу включають, але не обмежуються цим, дигідроінденіл, інденіл, нафтил, дигідронафталеніл і тетрагідронафталеніл. Трициклічний арил являє собою антрацен або фенантрен, або біциклічний арил, конденсований з циклоалкілом, або біциклічний арил, конденсований з циклоалкенілом, або біциклічний арил, конденса-

ваний з фенілом. Типові приклади трициклічного арильного кільця включають, але не обмежуються цим, азуленіл, дигідроантраценіл, флуореніл і тетрагідрофенантреніл.

Арильні групи за даним винаходом можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає алкеніл, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкоксіалкіл, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбоніалкіл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілкарбоніалкіл, алкілкарбонілокси, алкілсульфініл, алкілсульфініалкіл, алкілсульфоніл, алкілсульфоніалкіл, алкілтіо, алкілтіоалкіл, алкініл, карбокси, карбоксіалкіл, ціано, ціаноалкіл, форміл, форміалкіл, галоген, галогеналкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, меркапто, нітро,  $-NZ_1Z_2$  і  $(NZ_3Z_4)$ карбоніл.

Термін "арилалкокси", як він використовується в даній заявці, означає арильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкоксигрупу, визначену в даній заявці. Типові приклади арилалкокси включають, але не обмежуються цим, 2-фенілетокси, 3-нафт-2-илпропокси і 5-фенілпентилокси.

Термін "арилалкоксикарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає арилалкоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади арилалкоксикарбонілу включають, але не обмежуються цим, бензилоксикарбоніл і нафт-2-илметоксикарбоніл.

Термін "арилалкіл", як він використовується в даній заявці, означає арильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади арилалкілу включають, але не обмежуються цим, бензил, 2-фенілетил, 3-фенілпропіл і 2-нафт-2-илетил.

Термін "арилалкілтіо", як він використовується в даній заявці, означає арилалкільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади арилалкілтіо включають, але не обмежуються цим, 2-фенілетилтіо, 3-нафт-2-илпропілтіо і 5-фенілпентилтіо.

Термін "арилкарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає арильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади арилкарбонілу включають, але не обмежуються цим, бензоїл і нафтоїл.

Термін "арилокси", як він використовується в даній заявці, означає арильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Типові приклади арилокси включають, але не обмежуються цим, фенокси, нафтилокси, 3-бромфенокси, 4-хлорфенокси, 4-метилфенокси і 3,5-диметоксифенокси.

Термін "арилоксіалкіл", як він використовується в даній заявці, означає арилоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади арилоксіалкілу включають, але не обмежуються цим, 2-

феноксіетил, 3-нафт-2-ілоксипропіл і 3-бромфеноксиметил.

Термін "арилтіо", як він використовується в даній заявці, означає арильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади арилтіо включають, але не обмежуються цим, фенілтіо і 2-нафтілтіо.

Термін "арилтіоалкіл", як він використовується в даній заявці, означає арилтіогрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади арилтіоалкілу включають, але не обмежуються цим, фенілтіометил, 2-нафт-2-ілітіоетил і 5-фенілтіометил.

Термін "азидо", як він використовується в даній заявці, означає  $-N_3$  групу.

Термін "карбоніл", як він використовується в даній заявці, означає  $-C(O)-$  групу.

Термін "карбокси", як він використовується в даній заявці, означає  $-CO_2H$  групу.

Термін "карбоксіалкіл", як він використовується в даній заявці, означає карбоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади карбоксіалкілу включають, але не обмежуються цим, карбоксиметил, 2-карбоксіетил і 3-карбоксипропіл.

Термін "ціано", як він використовується в даній заявці, означає  $-CN$  групу.

Термін "ціаноалкіл", як він використовується в даній заявці, означає ціаногрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади ціаноалкілу включають, але не обмежуються цим, ціанометил, 2-ціаноетил і 3-ціанопропіл.

Термін "циклоалкеніл", як він використовується в даній заявці, означає циклічний вуглеводень, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю й містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, утворений шляхом видалення двох атомів водню. Типові приклади циклоалкенілу включають, але не обмежуються цим, 2-циклогексен-1-іл, 3-циклогексен-1-іл, 2,4-циклогексادیєн-1-іл і 3-циклопентен-1-іл.

Термін "циклоалкіл", як він використовується в даній заявці, означає моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему. Моноциклічні кільцеві системи представлені насиченою циклічною вуглеводневою групою, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних кільцевих систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Біциклічні кільцеві системи представлені моноциклічною кільцевою системою з місточковим зв'язком, в якому два суміжні або не суміжні атоми вуглецю моноциклічного кільця зв'язані за допомогою алкіленового містка, утвореного одним-трьома додатковими атомами вуглецю. Типові приклади біциклічних кільцевих систем включають, але не обмежуються цим, біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан і біцикло[4.2.1]нонан. Трициклічні кільцеві системи

представлені біциклічною кільцевою системою, і якій два не суміжні атоми вуглецю біциклічного кільця зв'язані за допомогою зв'язку або алкіленового містка, утвореного одним-трьома додатковими атомами вуглецю. Типові приклади трициклічних кільцевих систем включають, але не обмежуються цим, трицикло[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]нонан і трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан (адамantan).

Циклоалкільні групи за даним винаходом не обов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, вибраними з групи, що включає алкеніл, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксисульфоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілкарбонілокси, алкілсульфоніл, алкілтіо, алкілтіоалкіл, алкініл, карбокси, ціано, форміл, галогеналкокси, галогеналкіл, галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, меркапто, оксо,  $-NZ_1Z_2$  і  $(NZ_3Z_4)$ карбоніл.

Термін "циклоалкілалкіл", як він використовується в даній заявці, означає циклоалкільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади циклоалкілалкілу включають, але не обмежуються цим, циклопропілметил, 2-циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил і 4-циклогептилметил.

Термін "циклоалкілкарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає циклоалкільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади циклоалкілкарбонілу включають, але не обмежуються цим, циклопропілкарбоніл, 2-циклобутилкарбоніл і циклогексилкарбоніл.

Термін "циклоалкілокси", як він використовується в даній заявці, означає циклоалкільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню, як визначено в даній заявці. Типові приклади циклоалкілокси включають, але не обмежуються цим, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси і циклооктилокси.

Термін "циклоалкілтіо", як він використовується в даній заявці, означає циклоалкільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки, як визначено в даній заявці. Типові приклади циклоалкілтіо включають, але не обмежуються цим, циклопропілтіо, циклобутилтіо, циклопентилтіо, циклогексилтіо, циклогептилтіо і циклооктилтіо.

Термін "етилендіокси", як він використовується в даній заявці, означає  $-O^{\circ}CH_2)_2O-$  групу, в якій атоми кисню етилендіоксигрупи прив'язані до основної молекулярної групи через один атом вуглецю з утворенням 5-членного кільця, або атоми кисню етилендіоксигрупи приєднані до основної молекулярної групи через два суміжні атоми вуглецю з утворенням шестичленного кільця.

Термін "форміл", як він використовується в даній заявці, означає  $-C(O)H$  групу.

Термін "форміалкіл", як він використовується в даній заявці, означає формільну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади форміалкілу вклю-

чають, але не обмежуються цим, формілметил і 2-формілметил.

Термін "гало" або "галоген", як він використовується в даній заявці, означає -Cl, -Br, -I або -F.

Термін "галогеналкокси", як він використовується в даній заявці, означає щонайменше один атом галогену, визначений у даній заявці, приєднаний до основної молекулярної групи через алкоксигрупу, визначену в даній заявці. Типові приклади галогеналкокси включають, але не обмежуються цим, хлорметокси, 2-фторетокси, трифторметокси і пентафторетокси.

Термін "галогеналкіл", як він використовується в даній заявці, означає щонайменше один атом галогену, визначений у даній заявці, приєднаний до основної молекулярної групи через алкілну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади галогеналкілу включають, але не обмежуються цим, хлорметил, 2-фторетил, трифторметил, пентафторетил і 2-хлор-3-фторпентил.

Термін "гетероарил", як він використовується в даній заявці, означає моноциклічний гетероарил або біциклічний гетероарил. Моноциклічний гетероарил являє собою 5- або 6-членне кільце, що містить щонайменше, один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень і сірку. 5-членне кільце містить два подвійні зв'язки, а 6-членне кільце містить три подвійні зв'язки. 5- або 6-членний гетероарил зв'язаний з основною молекулярною групою через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що заміщається, який міститься в гетероарилі, за умови збереження відповідної валентності. Типові приклади моноциклічного гетероарилу включають, але не обмежуються цим, фурил, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, піридиніл, придазиніл, піримідиніл, піразиніл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл, триазоліл і триазиніл. Біциклічний гетероарил складається з моноциклічного гетероарилу, конденсованого з фенілом, або моноциклічного гетероарилу, конденсованого з циклоалкілом, або моноциклічного гетероарилу, конденсованого з циклоалкеном, або моноциклічного гетероарилу, конденсованого з моноциклічним гетероарилом. Біциклічний гетероарил зв'язаний з основною молекулярною групою через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що заміщається, який міститься в біциклічному гетероарилі, за умови збереження відповідної валентності. Типові приклади біциклічного гетероарилу включають, але не обмежуються цим, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензоксадіазоліл, бензоізоксазол, бензоізотіазол, бензооксазол, 1,3-бензотіазоліл, бензотієніл (або бензотієніл), цинолініл, фуорпіридин, індоліл, індазоліл, індоліноніл, ізобензофуран, ізоіндоліл, ізохінолініл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, оксазолопіридин, хінолініл, хіноксалініл, тіадіазоліл і тієнопіридиніл.

Гетероарильні групи за даним винаходом не обов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає алкеніл, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбоніалкіл, алкоксисульфоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілкарбоніалкіл, алкілкарбонілокси, алкілтіо, алкілтіоалкіл, алкініл,

карбоксі, карбоксіалкіл, ціано, ціаноалкіл, форміл, галогеналкокси, галогеналкіл, галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, меркапто, нітро, -NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> і (NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub>)карбоніл. Гетероарильні групи за даним винаходом, що заміщені гідроксигрупою, можуть бути присутніми у вигляді таутомерів. Гетероарильні групи за даним винаходом охоплюють всі таутомери, включаючи неароматичні таутомери. Крім того, гетероатоми азоту необов'язково можуть бути кватернізовані або окиснені до N-оксиду.

Термін "гетероарилалкокси", як він використовується в даній заявці, означає гетероарильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкоксигрупу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероарилалкокси включають, але не обмежуються цим, фур-3-ілметокси, 1H-імідазол-2-ілметокси, 1H-імідазол-4-ілметокси, 1-(піридин-4-іл)етокси, піридин-3-ілметокси, 6-хлорпіридин-3-ілметокси, піридин-4-ілметокси, (6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси, (6-(ціано)піридин-3-іл)метокси, (2-(ціано)піридин-4-іл)метокси, (5-(ціано)піридин-2-іл)метокси, (2-(хлор)піридин-4-іл)метокси, піримідин-5-ілметокси, 2-(піримідин-2-іл)пропокси, тієн-2-ілметокси і тієн-3-ілметокси.

Термін "гетероарилалкіл", як він використовується в даній заявці, означає гетероарил, визначений у даній заявці, приєднаний до основної групи через алкілну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероарилалкілу включають, але не обмежуються цим, фур-3-ілметил, 1H-імідазол-2-ілметил, 1H-імідазол-4-ілметил, 1-(піридин-4-іл)етил, піридин-3-ілметил, 6-хлорпіридин-3-ілметил, піридин-4-ілметил, (6-(трифторметил)піридин-3-іл)метил, (6-(ціано)піридин-3-іл)метил, (2-(ціано)піридин-4-іл)метил, (5-(ціано)піридин-2-іл)метил, (2-(хлор)піридин-4-іл)метил, піримідин-5-ілметил, 2-(піримідин-2-іл)пропіл, тієн-2-ілметил і тієн-3-ілметил.

Термін "гетероарилалкілкарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає гетероарилалкіл, визначений у даній заявці, приєднаний до основної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці.

Термін "гетероарилалкілтіо", як він використовується в даній заявці, означає гетероарилалкілну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади гетероарилалкілтіо включають, але не обмежуються цим, фур-3-ілметилтіо, 1H-імідазол-2-ілметилтіо, 1H-імідазол-4-ілметилтіо, піридин-3-ілметилтіо, 6-хлорпіридин-3-ілметилтіо, піридин-4-ілметилтіо, (6-(трифторметил)піридин-3-іл)метилтіо, (6-(ціано)піридин-3-іл)метилтіо, (2-(ціано)піридин-4-іл)метилтіо, (5-(ціано)піридин-2-іл)метилтіо, (2-(хлор)піридин-4-іл)метилтіо, піримідин-5-ілметилтіо, 2-(піримідин-2-іл)пропілтіо, тієн-2-ілметилтіо і тієн-3-ілметилтіо.

Термін "гетероарилкарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає гетероарильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероарилкарбонілу включають, але не

обмежуються цим, фур-3-ілкарбоніл, 1Н-імідазол-2-ілкарбоніл, 1Н-імідазол-4-ілкарбоніл, піридин-3-ілкарбоніл, 6-хлорпіридин-3-ілкарбоніл, піридин-4-ілкарбоніл, (6-(трифторметил)піридин-3-іл)карбоніл, (6-(ціано)піридин-3-іл)карбоніл, (2-(ціано)піридин-4-іл)карбоніл, (5-(ціано)піридин-2-іл)карбоніл, (2-(хлор)піридин-4-іл)карбоніл, піримідин-5-ілкарбоніл, піримідин-2-ілкарбоніл, тієн-2-ілкарбоніл і тієн-3-ілкарбоніл.

Термін "гетероарилокси", як він використовується в даній заявці, означає гетероарильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Типові приклади гетероарилокси включають, але не обмежуються цим, фур-3-ілокси, 1Н-імідазол-2-ілокси, 1Н-імідазол-4-ілокси, піридин-3-ілокси, 6-хлорпіридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси, (6-(трифторметил)піридин-3-іл)окси, (6-(ціано)піридин-3-іл)окси, (2-(ціано)піридин-4-іл)окси, (5-(ціано)піридин-2-іл)окси, (2-(хлор)піридин-4-іл)окси, піримідин-5-ілокси, піримідин-2-ілокси, тієн-2-ілокси і тієн-3-ілокси.

Термін "гетероарилоксіалкіл", як він використовується в даній заявці, означає гетероарилоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероарилоксіалкілу включають, але не обмежуються цим, піридин-3-ілоксиметил і 2-хінолін-3-ілоксіетил.

Термін "гетероарилтіо", як він використовується в даній заявці, означає гетероарильну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади гетероарилтіо включають, але не обмежуються цим, піридин-3-ілтїо і хінолін-3-ілтїо.

Термін "гетероарилтіоалкіл", як він використовується в даній заявці, означає гетероарилтіогрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероарилтіоалкілу включають, але не обмежуються цим, піридин-3-ілтїометил і 2-хінолін-3-ілтїоетил.

Термін "гетероцикл" або "гетероциклічний", як він використовується в даній заявці, означає моноциклічний гетероцикл, біциклічний гетероцикл або трициклічний гетероцикл. Моноциклічний гетероцикл являє собою 3, 4, 5, 6 або 7-членне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний із групи, що включає О, N і S. 3- або 4-членне кільце містить один гетероатом, вибраний із групи, що включає О, N і S. 5-членне кільце не містить зовсім або містить один подвійний зв'язок і містить один, два або три гетероатома, вибраних із групи, що включає О, N і S. 6- або 7-членне кільце не містить зовсім або містить один або два подвійні зв'язки і містить один, два або три гетероатома, вибраних із групи, що включає О, N і S. Моноциклічний гетероцикл зв'язаний з основною молекулярною групою через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що міститься в моноциклічному гетероциклі. Типові приклади моноциклічного гетероциклу включають, але не обмежуються цим, азетидиніл, азепаніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазоліди-

ніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тіадіазолініл, тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфолінсульфон), тіопіраніл і тритіаніл. Біциклічний гетероцикл являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, конденсований з фенільною групою, або 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, конденсований з циклоалкілом, або 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, конденсований з моноциклічним гетероциклом. Біциклічний гетероцикл зв'язаний з основною молекулярною групою через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що міститься в біциклічному гетероциклі. Типові приклади біциклічного гетероциклу включають, але не обмежуються цим, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-бензодітіоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, бензодіоксоліл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,3-дигідро-1-бензотієніл, хроменіл і 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл. Трициклічний гетероцикл являє собою біциклічний гетероцикл, конденсований з фенілом, або біциклічний гетероцикл, конденсований з циклоалкілом, або біциклічний гетероцикл, конденсований з моноциклічним гетероциклом. Трициклічний гетероцикл зв'язаний з основною молекулярною групою через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що міститься в трициклічному гетероциклі. Типові приклади трициклічного гетероциклу включають, але не обмежуються цим, 2,3,4,4а,9,9а-гексагідро-1Н-карбазоліл, 5а,6,7,8,9,9а-гексагідродибензо[b,d]фураніл і 5а,6,7,8,9,9а-гексагідродибензо[b,d]тієніл.

Гетероцикли за даним винаходом необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає алкеніл, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбоніалкіл, алкоксисульфоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілкарбоніалкіл, алкілкарбонілокси, алкілтїо, алкілтїоалкіл, алкініл, карбокси, карбоксіалкіл, ціано, ціаноалкіл, форміл, галогеналкокси, галогеналкіл, галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, меркапто, оксо, -NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> і (NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub>)карбоніл.

Термін "гетероциклалкокси", як він використовується в даній заявці, означає гетероцикліальну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкоксигрупу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероциклалкокси включають, але не обмежуються цим, 2-піридин-3-ілетокси, 3-хінолін-3-ілпропокси і 5-піридин-4-ілпентилокси.

Термін "гетероциклалкіл", як він використовується в даній заявці, означає гетероцикл, визначений у даній заявці, приєднаний до основної групи через алкільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероциклалкілу включають, але не обмежуються цим, піперидин-4-ілметил, піперазин-1-ілметил, 3-метил-1-піролідін-1-ілбутил, (1R)-

3-метил-1-піролідин-1-ілбутил, (1S)-3-метил-1-піролідин-1-ілбутил.

Термін "гетероциклалкілкарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає гетероциклалкіл, визначений у даній заявці, приєднаний до основної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероциклалкілкарбонілу включають, але не обмежуються цим, піперидин-4-ілметилкарбоніл, піперазин-1-ілметилкарбоніл, 3-метил-1-піролідин-1-ілбутилкарбоніл, (1R)-3-метил-1-піролідин-1-ілбутилкарбоніл, (1S)-3-метил-1-піролідин-1-ілбутилкарбоніл.

Термін "гетероциклалкіліт", як він використовується в даній заявці, означає гетероциклалкілну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади гетероциклалкіліту включають, але не обмежуються цим, 2-піридин-3-ілетиліт, 3-хінолін-3-ілпропіліт і 5-піридин-4-ілпентиліт.

Термін "гетероциклкарбоніл", як він використовується в даній заявці, означає гетероцикл, визначений у даній заявці, приєднаний до основної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці.

Термін "гетероциклкарбонілакіл", як він використовується в даній заявці, означає гетероциклкарбоніл, визначений у даній заявці, приєднаний до основної групи через алкілну групу, визначену в даній заявці.

Термін "гетероциклокси", як він використовується в даній заявці, означає гетероциклічну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню. Типові приклади гетероциклокси включають, але не обмежуються цим, піридин-3-ілокси і хінолін-3-ілокси.

Термін "гетероциклоксиалкіл", як він використовується в даній заявці, означає гетероциклоксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкілну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероциклоксиалкілу включають, але не обмежуються цим, піридин-3-ілоксиметил і 2-хінолін-3-ілоксietил.

Термін "гетероциклтіо", як він використовується в даній заявці, означає гетероциклічну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади гетероциклтіо включають, але не обмежуються цим, піридин-3-ілт і хінолін-3-ілт.

Термін "гетероциклтіоалкіл", як він використовується в даній заявці, означає гетероциклтіогрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкілну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гетероциклтіоалкілу включають, але не обмежуються цим, піридин-3-ілтіометил і 2-хінолін-3-ілтіоетил. Термін "гідрокси", як він використовується в даній заявці, означає -ОН групу.

Термін "гідроксиалкіл", як він використовується в даній заявці, означає щонайменше одну гідроксигрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкілну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади гідроксиалкілу включають, але не обмежуються цим, гідроксиметил, 2-гідроксietил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідроксипентил і 2-етил-4-гідроксигентил.

роксиметил, 2-гідроксietил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідроксипентил і 2-етил-4-гідроксигентил.

Термін "гідрокси-захисна група" або "О-захисна група" означає замісник, що захищає гідроксигрупу від небажаних взаємодій у процесі синтезу. Приклади гідрокси-захисних груп включають, але не обмежуються цим, заміщені метилові ефіри, наприклад, метоксиметил, бензилоксиметил, 2-метоксietоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, бензил і трифенілметил; тетрагідропіранільні ефіри; заміщені етилові ефіри, наприклад, 2,2,2-трихлоретил і трет-бутил; силільні ефіри, наприклад, триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл і трет-бутилдифенілсиліл; циклічні ацетали і кетали, наприклад, метиленацеталь, ацетонід і бензиліденацеталь; циклічні ортоєфіри, наприклад, метоксиметилден; циклічні карбонати; і циклічні боронати. Широко використовувані гідрокси-захисні групи розкриті в T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999).

Термін "нижчий алкеніл", як він використовується в даній заявці, являє собою підгрупу алкенілу, визначеного в даній заявці, і означає алкенільну групу, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами нижчого алкенілу є етеніл, пропеніл і бутеніл.

Термін "нижчий алкокси", як він використовується в даній заявці, являє собою підгрупу алкоксигрупи, визначеної в даній заявці, і означає нижчу алкілну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом кисню, як визначено в даній заявці. Типові приклади нижчого алкокси включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси і трет-бутокси.

Термін "нижчий алкіл", як він використовується в даній заявці, являє собою підгрупу алкілу, визначеного в даній заявці, і означає вуглеводневу групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами нижчого алкілу є метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил і трет-бутил.

Термін "нижчий алкіліт", як він використовується в даній заявці, являє собою підгрупу алкілітогрупи, і означає нижчу алкілну групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через атом сірки. Типові приклади нижчого алкіліт включують, але не обмежуються цим, метилтіо, етилтіо і трет-бутилтіо.

Термін "нижчий алкініл", як він використовується в даній заявці, являє собою підгрупу алкінілу, визначеного в даній заявці, і означає алкінілну групу, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами нижчого алкінілу є етиніл, пропініл і бутініл.

Термін "нижчий галогеналкокси", як він використовується в даній заявці, являє собою підгрупу галогеналкоксигрупи, визначеної в даній заявці, і означає галогеналкоксигрупу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади нижчого галогеналкокси включають, але не обмежуються цим, трифторме-

токси, трихлорметокси, дихлорметокси, фторметокси і пентафторетокси.

Термін "нижчий галогеналкіл", як він використовується в даній заявці, являє собою підгрупу галогеналкілу, визначеного в даній заявці, і означає галогеналкілну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади нижчого галогеналкілу включають, але не обмежуються цим, трифторметил, трихлорметил, дихлорметил, фторметил і пентафторетил.

Термін "меркапто", як він використовується в даній заявці, означає -SH групу.

Термін "меркаптоалкіл", як він використовується в даній заявці, означає меркаптогрупу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через алкілну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади меркаптоалкілу включають, але не обмежуються цим, 2-меркаптоетил і 3-меркаптопропіл.

Термін "метилendioкси", як він використовується в даній заявці, означає -OCH<sub>2</sub>O- групу, в якій атоми кисню метилendioксигрупи приєднані до основної молекулярної групи через два суміжних атоми вуглецю.

Термін "азот-захисна група", як він використовується в даній заявці, означає групи, призначені для захисту аміногрупи від небажаних взаємодій у процесі синтезу. Переважними азот-захисними групами є ацетил, бензоїл, бензил, бензилоксикарбоніл (Cbz), форміл, фенілсульфоніл, трет-бутоксикарбоніл (Boc), трет-бутилацетил, трифторацетил і трифенілметил (тритил).

Термін "нітро", як він використовується в даній заявці, означає -NO<sub>2</sub> групу.

Термін "NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>", як він використовується в даній заявці, означає дві групи, Z<sub>1</sub> і Z<sub>2</sub>, що приєднані до основної групи через атом азоту. Z<sub>1</sub> і Z<sub>2</sub>, кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, алкіл, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, арил, арилалкіл, форміл і (NZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub>)карбоніл. У деяких випадках, у даному винаході Z<sub>1</sub> і Z<sub>2</sub>, взяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце. Типові приклади NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> включають, але не обмежуються цим, аміно, метиламіно, ацетиламіно, ацетилметиламіно, феніламіно, бензиламіно, азетидиніл, піролідиніл і піперидиніл.

Термін "NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub>", як він використовується в даній заявці, означає дві групи, Z<sub>3</sub> і Z<sub>4</sub>, що приєднані до основної групи через атом азоту. Z<sub>3</sub> і Z<sub>4</sub>, кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, алкіл, арил і арилалкіл. Типові приклади NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub> включають, але не обмежуються цим, аміно, метиламіно, феніламіно і бензиламіно.

Термін "NZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub>", як він використовується в даній заявці, означає дві групи, Z<sub>5</sub> і Z<sub>6</sub>, що приєднані до основної групи через атом азоту. Z<sub>5</sub> і Z<sub>6</sub>, кожен незалежно, вибрані з групи, що включає водень, алкіл, арил і арилалкіл. Типові приклади NZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub> включають, але не обмежуються цим, аміно, метиламіно, феніламіно і бензиламіно.

Термін "(NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub>)карбоніл", як він використовується в даній заявці, означає NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub> групу, визначену в даній заявці, приєднану до основної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці. Типові приклади (NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub>)карбонілі включають, але не обмежуються цим, амінокарбоніл, (метиламіно)карбоніл, (диметиламіно)карбоніл і (етилметиламіно)карбоніл.

Термін "оксо", як він використовується в даній заявці, означає функціональну групу =O.

Термін "сульфініл", як він використовується в даній заявці, означає -S(O)- групу.

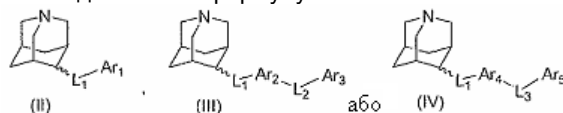
Термін "сульфоніл", як він використовується в даній заявці, означає -SO<sub>2</sub>- групу.

Термін "таутомер", як він використовується в даній заявці, означає протонний зсув від одного атома сполуки до іншого атому тієї ж сполуки, де дві або декілька відмінних за структурою сполук знаходяться в рівновазі одна з одною.

Хоча зазвичай вважається, що позначка зірочкою використовується для вказування того, що точний склад субодиниць рецептора є невизначеним, наприклад, α3β4\* вказує рецептор, що містить білки α3 і β4 у поєднанні з іншими субодиницями, під терміном α7, як він використовується в даній заявці, розуміється включення рецепторів, в яких точний склад субодиниць рецептора є як визначеним, так і невизначеним. Наприклад, як він використовується в даній заявці, α7 включає гомомерні рецептори (α7)<sub>5</sub> і рецептори α7\*, що означають nACh, які містять щонайменше одну субодиницю α7.

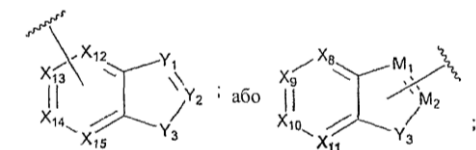
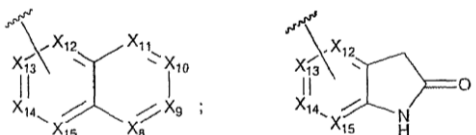
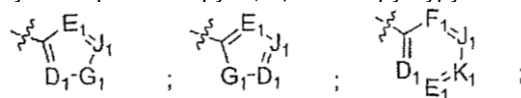
Сполуки за даним винаходом можуть мати формулу (I), як описано в короткому описі даного винаходу.

В обсязі даного винаходу сполуки за даним винаходом мають формулу



де L<sub>1</sub>, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, Ar<sub>3</sub>, Ar<sub>4</sub> і Ar<sub>5</sub> визначені у формулі (I).

В одному варіанті втілення сполуки за даним винаходом можуть мати формулу (II), де L<sub>1</sub> і Ar<sub>1</sub> мають значення, визначені вище у формулі (I). У сполуках формули (II), Ar<sub>1</sub>, більш конкретно, може бути вибраний із групи, що має структуру

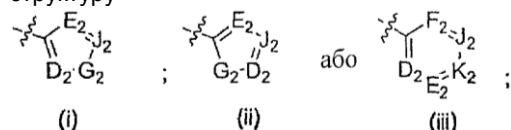


де D<sub>1</sub>, E<sub>1</sub>, F<sub>1</sub>, J<sub>1</sub>, K<sub>1</sub> і X<sub>8</sub>-X<sub>11</sub>, кожен незалежно, являють собою N; X<sub>12</sub>-X<sub>15</sub>, M<sub>1</sub> і M<sub>2</sub>, кожен незалежно, являють собою CR<sub>1</sub>, N чи C; G<sub>1</sub> являє собою -O-, NR<sub>1a</sub> або -S-; Y<sub>1</sub> являє собою -CR<sub>1</sub> або

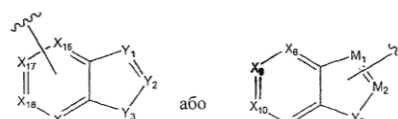
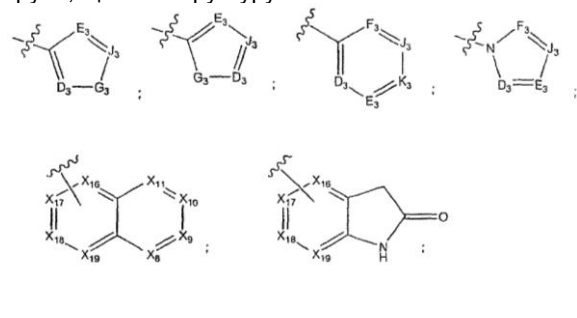


N;  $Y_2$  представляє собою  $-CR_1$  або N;  $Y_3$  являє собою NH, -O- або -S-;  $R_1$  являє собою водень, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, нітро,  $-NR_bR_c$ , галогеналкіл або  $-C(O)NR_bR_c$ ;  $R_{1a}$  являє собою водень або алкіл;  $R_b$  і  $R_c$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл. У групі, представлений  $Ar_1$ , переважно не більше ніж два з  $D_1$ ,  $E_1$ ,  $F_1$ ,  $J_1$  і  $K_1$  являють собою N. У групі, представлений  $Ar_1$ , переважно не більше ніж два в групах  $X_{12}$ - $X_{15}$  або  $X_8$ - $X_{11}$  являють собою N. У групі, представлений  $Ar_1$ , один з  $X_{12}$ - $X_{15}$  являє собою C. У групі, представлений  $Ar_1$ ,  $M_1$  або  $M_2$  являє собою C. Переважно,  $Ar_1$  являє собою імідазоліл, ізоксазоліл, фурил, оксазоліл, феніл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, тіофеніл, 1,3-тіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, бензоксазоліл або 1,3-бензотіазоліл. Переважні групи  $Ar_1$  являють собою піридазиніл, піридиніл, 1,3-тіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, бензоксазол-2-іл або 1,3-бензотіазол-2-іл. У конкретному варіанті втілення,  $L_1$  являє собою -O- і  $Ar_1$  має значення, визначені в даній заявці для формули (I) або в кожному з конкретних або переважних варіантів втілення. В іншому конкретному варіанті втілення,  $L_1$  являє собою  $-NR_a-$  і  $Ar_1$  має значення, визначені в даній заявці для формули (I) або в кожному з конкретних або переважних варіантів втілення.

В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом можуть мати формулу (III), де  $L_1$ ,  $Ar_2$ ,  $L_2$  і  $Ar_3$  мають значення, визначені вище для сполуки формули (I). У сполуках формули (III),  $Ar_2$ , більш конкретно, може бути вибраний із групи, що має структуру

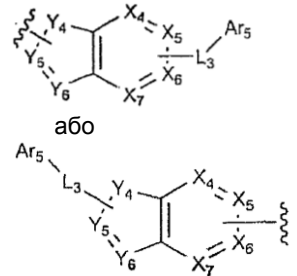


де  $D_2$ ,  $E_2$ ,  $F_2$ ,  $J_2$  і  $K_2$ , кожен незалежно, являють собою  $-CT_2$  або N;  $G_2$  являє собою -O-,  $-NR_{2a}$  або -S-; у кожній із груп (i), (ii) і (iii), представлених вище, один замісник, представлений  $T_2$  або  $R_{2a}$ , де  $R_{2a}$  являє собою  $T_2$ , являє собою  $-L_2-Ar_3$ , а інші замісники, представлені  $T_2$ , являють собою водень, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, нітро або  $-NR_bR_c$ ;  $R_{2a}$  являє собою водень, або алкіл  $T_2$ ; і  $R_b$  і  $R_c$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл.  $Ar_3$ , більш конкретно, може бути вибраний із групи, що має структуру



де  $D_3$ ,  $E_3$ ,  $F_3$ ,  $J_3$ ,  $K_3$  і  $X_8$ ,  $X_9$ ,  $X_{10}$ , і  $X_{11}$ , кожен незалежно, являють собою  $-CR_3$  або N;  $X_{16}$ ,  $X_{17}$ ,  $X_{18}$ ,  $X_{19}$ ,  $M_1$  і  $M_2$ , кожен незалежно, являють собою  $-CR_3$ , N або C;  $G_3$  являє собою -O-,  $-NR_{3a}$  або -S-;  $Y_1$  і  $Y_2$  являють собою  $-CR_3$  або N;  $Y_3$  являє собою NH, -O- або -S-;  $R_3$  являє собою водень, алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, гідрокси, нітро,  $ReRf$ - або арил;  $R_{3a}$  являє собою водень, алкіл, алкілкарбоніл, тритил або арил, де арил являє собою, переважно, феніл;  $R_e$  і  $R_f$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл, або  $R_e$  і  $R_f$ , кожен, взятий разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце. Переважна арильна група для  $R_3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений галогеном, алкілом або ціано. Переважне гетероциклічне кільце, де кожен  $R_e$  і  $R_f$ , взяті разом, з утворенням кільця, являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл. У групі, представлений  $Ar_3$ , переважно не більше ніж два з  $D_3$ ,  $E_3$ ,  $F_3$ ,  $J_3$  і  $K_3$  являють собою N. У групі, представлений  $Ar_3$ , переважно не більше ніж два в групах  $X_{16}$ - $X_{19}$  або  $X_8$ - $X_{11}$  являють собою N. У групі, представлений  $Ar_3$ , один з  $X_{16}$ ,  $X_{17}$ ,  $X_{18}$  або  $X_{19}$  являє собою C. У групі, представлений  $Ar_3$ ,  $M_1$  або  $M_2$  являє собою C. Один конкретний варіант втілення стосується сполук формули (III), де  $L_1$  являє собою -O- або  $-NR_{1a}$  і  $L_2$  являє собою -O-. Також розглядаються сполуки формули (III), де  $L_1$  являє собою -O- або  $-NR_{1a}$ , і  $L_2$  являє собою зв'язок. Переважно,  $L_1$  являє собою -O-; і  $L_2$  являє собою зв'язок у сполуках формули (III), де  $Ar_2$  і  $Ar_3$  мають значення, визначені вище для сполуки формули (I) або в конкретних або переважних варіантах втілення, як описано вище. В одному конкретному варіанті втілення винахід стосується сполук формули (III), де  $L_1$  являє собою -O- або  $-NR_a$ ;  $Ar_2$  являє собою феніл або гетероарильне кільце;  $L_2$  являє собою зв'язок, -O-,  $-NR_a-$ ,  $-CH_2-$ , або  $-C(O)NR_a-$ ; і  $Ar_3$  являє собою арил або гетероарильне кільце, переважно, феніл, піразиніл або піридиніл.

В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом можуть мати формулу (IV), де  $L_1$ ,  $Ar_4$ ,  $L_3$  і  $Ar_5$  мають значення, визначені для сполуки формули (1). Переважно, у сполуках формули (IV),  $Ar_4$ - $L_3$ - $Ar_5$  група являє собою групу, вибрану з

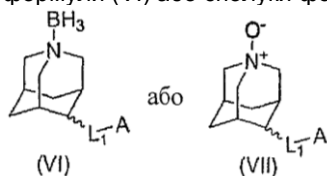


де  $Y_4$  являє собою  $-NR_{4a}-$ , -O- або -S-;  $Y_5$  і  $Y_6$  являють собою -N-,  $-CR_4-$  або C, за умови, що

один з  $Y_5$  або  $Y_6$  являє собою C;  $R_4$  являє собою водень, алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, гідрокси, нітро, оксо або  $ReRf$ ;  $R_{4a}$  являє собою водень або алкіл;  $R_e$  і  $R_f$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл, або кожен  $R_e$  і  $R_f$ , взяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, де гетероциклічне кільце, переважно, являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл;  $X_4$  являє собою -N-, -CRX<sub>4</sub>- або C,  $X_5$  являє собою -N-, -CRX<sub>5</sub>- або C,  $X_6$  являє собою -N-, -CRX<sub>6</sub>- або C, і  $X_7$  являє собою -N-, -CRX<sub>7</sub>- або C, за умови, що тільки один з  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$  або  $X_7$  може являти собою -N-, тільки один являє собою C, а інші повинні мати значення, відмінні від -N-, і  $RX_4$ ,  $RX_5$ ,  $RX_6$  і  $RX_7$ , кожен незалежно, являють собою водень або алкіл. Переважно,  $Ag_4$  являє собою 1,3-бензотіазол-2-іл.

Придатні і переважні групи для  $Ag_5$  у сполуках формули (IV) мають значення, визначені для  $Ag_1$  для сполук формули (II) або  $Ag_3$  для сполук формули (III).

Крім того, винахід також розглядає сполуки формули (VI) або сполуки формули (VII)



або їх фармацевтично прийнятні солі або проліки, де  $L_1$  являє собою -O- або -NR<sub>a</sub>-;

$A$  являє собою -  $Ar_1$ -,  $-Ar_2-L_2-Ar_3$  або  $-Ar_4-L_3-Ar_5$ ;  $Ar_1$  являє собою арил або гетероарил;  $Ar_2$  являє собою арил або гетероарил;  $Ar_3$  являє собою арил або гетероарил;  $Ar_4$  являє собою біциклічний гетероарил;  $Ar_5$  являє собою арил або гетероарил;  $L_2$  являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>-, -CH<sub>2</sub>- або -C(O)NR<sub>a</sub>-;  $L_3$  являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>- або -CH<sub>2</sub>-; і  $R_1$  являє собою водень або алкіл.

Крім того, сполуки формули (VI) або формули (VII), є корисними як проліки сполук формули (I).

Конкретні варіанти втілення, розглянуті як частина даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, сполуки формули (I) або солі або їх проліки, наприклад:

(4s)-4-(6-хлорпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(6-хлорпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(6-фенілпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(6-фенілпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[6-(1-бензотієн-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[6-(1-бензотієн-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;

(4r)-4-(5-бромпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(5-фенілпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(5-фенілпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[5-(бензотієн-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(6-хлорпіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(6-нітропіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(6-амінопіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(6-нітропіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(6-амінопіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(5-бромтіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(5-фенілтіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(4-метоксифеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(3-хлорфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(3-хлор-4-метоксифеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(4-фторфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(3,5-дифторфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид;  
 5-[2-(1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-(4s)-ілоксі)тіазол-5-іл]-індолін-2-он;  
 5-[2-(1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид-(4s)-ілоксі)тіазол-5-іл]-індолін-2-он;  
 (4s)-4-[5-(2-трифторметил-1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-6-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-3-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(піридин-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(фуран-2-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(фуран-3-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(тієн-3-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(піразол-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;

(4s)-N-[5-(3-метилфеніл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
(4s)-N-[5-(3-хлорфеніл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
(4s)-4N-[5-(3-хлорфенілфен-3-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
(4s)-4-(піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(1-оксипіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4r)-4-(піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(2-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(2-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(4-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(4-(триформетил)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-фторпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-йодпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
5-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]нікотинамід;  
(4s)-4-[(5-(1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-(1Н-піразол-1-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-(3,4'-біпіридин-5-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4r)-4-[(6-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(6-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
5-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]піридин-2-карбонітрил;  
(4s)-4-[(5-тієн-2-ілпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(6-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4r)-4-[(6-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4s)-4-[(6-(1Н-індол-6-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
(4r)-4-[(6-(1Н-індол-6-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
5-[5-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]піридин-2-іл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;  
(4r)-4-[(6-(1-бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;

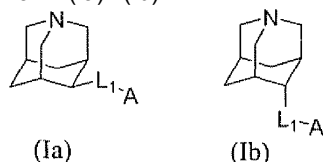
(4s)-4-[(5,6-дибромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(піридин-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-фторпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(4-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(3,3'-біпіридин-6-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(3,4'-біпіридин-6-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(3,4'-біпіридин-6-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 6-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-піридин-4-ілпіридин-2-карбоксамід;  
 (4s)-4-[(2-хлорпіридин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(6-метилпіридазин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(піримідин-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-бромпіримідин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(піримідин-5-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(піримідин-4-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(6-хлорпіримідин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(6-(1-третил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(6-(1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(6-піридин-4-ілпіримідин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-(піразин-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 4-[(6-метилпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[(6-фенілпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-(1,3-тіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[(5-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-[4-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 4-[2-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-1,3-тіазол-5-іл]анілін;  
 (4s)-4-[(5-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[(5-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-піримідин-5-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;

(4s)-4-[(5-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(1-третил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(1-ізобутил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(1-ацетил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-(5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-ізоксазол-4-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(4-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[(4-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(4-хлор-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(4-(1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(4-піридин-4-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(4-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 2-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-карбоксамід;  
 2-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-(4-хлорфеніл)-1,3-оксазол-4-карбоксамід;  
 2-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксамід;  
 (4s)-4-[(5-(3-бромфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[(5-[1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-1,3,4-тіадіазол-2-іл)феніл];  
 (4s)-N-піридин-3-іл-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4s)-N-(5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4s)-N-[6-(1H-індол-6-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4s)-N-[6-(1H-індол-3-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4s)-4-[5-(1H-індол-6-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан;  
 (4r)-4-[5-(1H-індол-6-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан і  
 (4r)-4-[5-(1-бензофуран-5-іл)піридин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді стереоізомерів, в яких присутні центри асиметрії або хіральні центри. Ці стереоізомери

являють собою "R" або "S" залежно від конфігурації замісників навколо хірального елемента. Терміни "R" і "S", використовувани в даній заявці являють собою конфігурації, як визначено в IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. У даному винаході розглядаються різні стереоізомери і їх суміші, і вони конкретно включені в обсяг даного винаходу. Стереоізомери включають енантіомери і діастереомери, а також суміші енантіомерів або діастереомерів. Окремі стереоізомери сполук за даним винаходом можуть бути одержані синтетично з комерційно доступних вихідних речовин, що містять асиметричні або хіральні центри, або шляхом одержання рацемічних сумішей з наступним поділом, як добре відомо фахівцям у даній галузі. Прикладом таких способів поділу є (1) приєднання суміші енантіомерів до хіральної допоміжної речовини, розділення одержаної суміші діастереомерів за допомогою перекристалізації або хроматографії і необов'язкове виділення оптично чистого продукту з допоміжної речовини, як описано в Furniss, Hannaford, Smith and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, або (2) пряме розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках або (3) методи фракціонованої перекристалізації.

Більш конкретно, сполуки за даним винаходом можуть існувати у формах, представлених формулами (Ia) і (Ib)

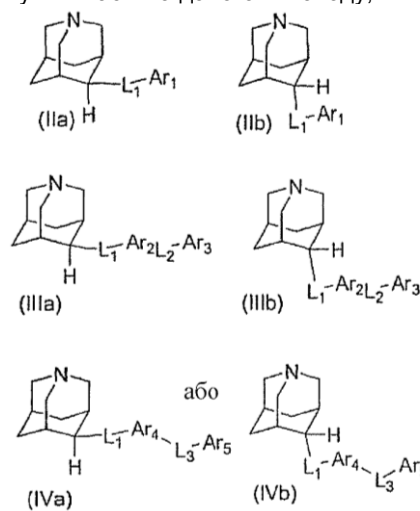


Аза-адамантанова частина в ізомері (Ia) і ізомері (Ib) не є хіальною, однак С-4 вуглець, за яким приєднаний  $L_1$ , вважається псевдоасиметричним. Сполуки, представлені формулами (Ia) і (Ib), являють собою діастереомери. Конфігураційне позначення структур формули (Ia) вказане як 4r, як було визначено відповідно до Synthesis, 1992, 1080, Becker, D.P.; Flynn, D.L. і як визначено в Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994. Крім того, конфігураційне позначення структур формули (Ib) вказано як 4s, як було визначено з використанням тих самих методів.

Ізомери (Ia) і (Ib) можна синтезувати окремо з використанням індивідуальних стереоізомерів, згідно зі схемами або експериментальними способами, описаними в даній заявці. Альтернативно, якщо суміші стереоізомерів використовують у синтезі, то ізомери (Ia) і (Ib) можна синтезувати разом, після чого окремі ізомери можуть бути виділені за допомогою хроматографічних методів із суміші обох ізомерів. Суміші ізомерів також можуть бути виділені шляхом фракціонованої кристалізації солей амінів, які містяться в сполуках формули (I), що здійснюють з використанням енантімерно чистих карбонових кислот.

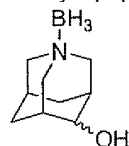
Передбачається, що суміш обох ізомерів можна використовувати для модуляції ефектів nAChRs. Більш того, передбачається, що окремі ізомери формул (Ia) і (Ib) можна використовувати окремо для модуляції ефектів nAChRs. Тому передбачається, що або суміш сполук формул (Ia) і (Ib), або індивідуальні ізомери окремо, представлені сполуками формули (Ia) або (Ib), будуть ефективними для модуляції ефектів nAChRs і, більш конкретно,  $\alpha 7$  nAChRs,  $\alpha 4\beta 2$  nAChRs або поєднання  $\alpha 7$  nAChRs і  $\alpha 4\beta 2$  nAChRs і, таким чином, це входить в обсяг даного винаходу.

Більш конкретно, переважні сполуки, розглянуті як частина даного винаходу, включають



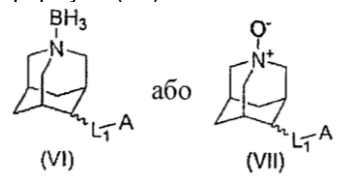
де  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $Ar_3$ ,  $Ar_4$  і  $Ar_5$  визначені в даній заявці.

Крім того, передбачається, що застосування сполук формули (V)



які можна використовувати для утворення сполук формули (I), входить в обсяг даного винаходу.

Також передбачається, що в обсяг даного винаходу входять сполуки формули (VI) і сполуки формули (VII)



або їх фармацевтично прийнятні солі або проліки, де  $L_1$  являє собою -O- або -NR<sub>a</sub>-; A являє собою -Ar<sub>1</sub>, -Ar<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> або -Ar<sub>4</sub>-L<sub>3</sub>-Ar<sub>5</sub>; Ar<sub>1</sub> являє собою арил або гетероарил; Ar<sub>2</sub> являє собою арил або моноциклічний гетероарил; Ar<sub>3</sub> являє собою арил або гетероарил; Ar<sub>4</sub> являє собою біциклічний гетероарил; Ar<sub>5</sub> являє собою арил або гетероарил; L<sub>2</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>8</sub>-, -CH<sub>2</sub>- або -C(O)NR<sub>a</sub>-; L<sub>3</sub> являє собою зв'язок, -O-, -NR<sub>a</sub>- або -CH<sub>2</sub>-; і R<sub>a</sub> являє собою водень або алкіл.

Крім того, сполуки формули (VI) є корисними як проліки сполуки формули (I). Більш того, сполуки формули (VII) також є корисними як проліки сполуки формули (I).

Конкретні варіанти втілення, розглянуті як частина даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, сполуки формули (VI), наприклад:

(4r)-4-(5-бромпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(6-хлорпіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(6-нітропіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-(6-нітропіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(5-бромтіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[5-(4-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-[5-(4-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[5-(3-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-[5-(3-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-(бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(6-хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-(6-хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(бензоксазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-(піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(2-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(2-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(4-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(4-(трифторметил)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-фторпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-йодпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

5-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]нікотинамід, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(3,4'-біпіридин-5-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(6-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-[(6-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-(5-Фтор-піридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4r)-4-(5-Фтор-піридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(6-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 5-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]піридин-2-карбонітрил комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(5,6-дибромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-(піридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(5-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(4-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-(3,3'-біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-(3,4'-біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4r)-4-(3,4'-біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(2-хлорпіридин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(6-метилпіридазин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-(піримідин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(5-бромпіримідин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-(піримідин-5-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-(піразин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 4-[(6-метилпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4r)-4-[(6-фенілпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4r)-4-(1,3-тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(5-[4-(трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;  
 (4s)-4-[(5-піримідин-5-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(5-(1-тритил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном;

(4s)-4-[(4-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном і

(4s)-4-[(4-хлор-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном.

Конкретні варіанти втілення, розглянуті як частина даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, сполуки формули (VII), наприклад:

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид;

(4s)-5-4-[2-(1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид-ілокси)тіазол-5-іл]індолін-2-он або

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид.

Властивості солей

Конкретні солі сполук за даним винаходом також були ідентифіковані й описані в даній заявці. Більш конкретно, такі солі являють собою (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у негідратованій формі, L-бітарtrat у формі гідрату, дигідрофосфат у негідратованій формі, дигідрофосфат у формі гідрату, бісукцинат у негідратованій формі, бісукцинат у формі гідрату, гідрохлорид 1/4 гідрат, гідрохлорид півторагідрат, дигідроцитрат і моногідроцитрат.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у негідратованій формі може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 1). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у негідратованій формі тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану L-бітарtrату в негідратованій формі наступні 4,96±0,20, 9,99±0,20, 11,77±0,20, 14,62±0,20, 14,99±0,20, 18,14±0,20, 18,44±0,20, 19,48±0,20, 20,05±0,20, 21,02±0,20, 21,38±0,20, 22,76±0,20, 24,74±0,20, 26,65±0,20 і 32,19±0,20.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у формі гідрату може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 2). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat у формі гідрату тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану L-бітарtrату у формі гідрату наступні 4,63±0,20, 9,26±0,20, 13,43±0,20, 13,91±0,20, 15,98±0,20, 17,86±0,20, 21,36±0,20 і

22,33±0,20. TGA (Фіг. 2А) показує дегідратацію (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану L-бітартрату гідрату.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у негідратованій формі може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 3). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у негідратованій формі тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану дигідрофосфату в негідратованій формі наступні 5,14±0,20, 10,31±0,20, 11,20±0,20, 13,17±0,20, 13,47±0,20, 15,61±0,20, 16,69±0,20, 17,27±0,20, 17,50±0,20, 18,56±0,20, 18,90±0,20, 19,41±0,20, 20,93±0,20, 21,80±0,20, 22,53±0,20, 23,96±0,20, 26,01±0,20 і 26,44±0,20.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат у формі гідрату може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 4). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат гідрат тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану дигідрофосфату гідрату наступні 5,28±0,20, 9,82±0,20, 10,61±0,20, 11,9±0,20, 14,24±0,20, 15,13±0,20, 16,65±0,20, 16,95±0,20, 18,35±0,20, 19,52±0,20, 19,84±0,20, 21,55±0,20, 23,85±0,20, 24,26±0,20 і 25,80±0,20. TGA (Фіг. 4А) показує дегідратацію (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану дигідрофосфату гідрату.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у негідратованій формі може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 5). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у негідратованій формі тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану бісукцинату в негідратованій формі наступні 12,53±0,20, 13,50±0,20, 14,76±0,20, 16,98±0,20, 18,07±0,20, 18,34±0,20, 18,35±0,20, 18,88±0,20, 19,62±0,20, 19,67±0,20, 20,00±0,20, 20,71±0,20, 23,64±0,20, 23,96±0,20, 25,61±0,20 і 36,29±0,20. Кристалографічні параметри елементарного комірки (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану бісукцинату в негідратованій формі також були одержані і були визначені як:

а=12,958(17) Å, b=7,561(10) Å, c=39,66(5) Å і β=94,54(2)° з одержанням об'єму комірки 3873,51 Å<sup>3</sup>, де a, b і c кожний являють собою репрезентативну довжину кристалічної решітки і β являє собою кВт елементарної комірки. Сіль кристалізується в моноклінну P21/c просторову групу.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат у формі гідрату може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 6). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат гідрат тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану бісукцинату гідрату наступні 8,92±0,20, 10,94±0,20, 11,71±0,20, 13,41±0,20, 14,90±0,20, 17,61±0,20, 17,92±0,20, 18,19±0,20, 19,60±0,20, 22,58±0,20, 26,19±0,20 і 27,07±0,20. TGA (Фіг. 6А) показує дегідратацію (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану бісукцинату гідрату.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид 1/4 гідрат (сіль 1: вода 0,25) може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 7). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид 1/4 гідрат тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану гідрохлориду 1/4 гідрату наступні 5,19±0,20, 12,96±0,20, 13,00±0,20, 14,88±0,20, 14,98±0,20, 15,61±0,20, 17,79±0,20, 18,26±0,20, 18,93±0,20, 20,02±0,20, 20,67±0,20, 20,86±0,20, 21,72±0,20, 22,38±0,20, 22,55±0,20, 24,09±0,20 і 26,10±0,20. Кристалографічні параметри елементарного комірки (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану гідрохлориду 1/4 гідрату також були одержані і були визначені як:

а=19,440(7) Å, b=9,969(4) Å, c=35,322(13) Å і β=105,325(17)° з одержанням об'єму комірки 6601,91 Å<sup>3</sup>, де a, b і c кожний являють собою репрезентативну довжину кристалічної решітки і β являє собою кВт елементарної комірки. Сіль кристалізується в моноклінну P21/c просторову групу.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид півторагідрат (сіль 1: вода 1,5) може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 8). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид півторагідрат тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі.



рамі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану гідрохлориду півторагідрату наступні 4,94±0,20, 9,93±0,20, 14,09±0,20, 14,90±0,20, 17,85±0,20, 19,92±0,20, 21,72±0,20, 22,43±0,20, 22,63±0,20 і 23,95±0,20. TGA (Фіг. 8A) показує дегідратацію (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану гідрохлориду півторагідрату.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 9). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану дигідроцитрату наступні 7,98±0,20, 11,98±0,20, 12,45±0,20, 15,76±0,20, 16,00±0,20, 17,75±0,20, 18,79±0,20, 18,82±0,20, 20,59±0,20, 22,25±0,20, 22,61±0,20, 24,16±0,20, 24,79±0,20, 25,06±0,20, 26,21±0,20 і 29,43±0,20. Кристалографічні параметри елементарного комірки (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану дигідроцитрату також були одержані і були визначені як:  $a = 22,651(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 9,992(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 10,338(4) \text{ \AA}$  і  $\beta = 101,961(5)^\circ$ , з одержанням об'єму комірки  $2288,99 \text{ \AA}^3$ , де  $a$ ,  $b$  і  $c$  кожний являють собою репрезентативну довжину кристалічної решітки і  $\beta$  являє собою кВт елементарної комірки. Сіль кристалізується в моноклінну P2<sub>1</sub>/с просторову групу.

Кристалічний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан моногідроцитрат може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 10). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан моногідроцитрат тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі. Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану моногідроцитрату наступні 9,37±0,20, 9,62±0,20, 10,30±0,20, 11,24±0,20, 12,18±0,20, 13,73±0,20, 15,55±0,20, 16,17±0,20, 16,37±0,20, 16,76±0,20, 18,35±0,20, 18,67±0,20, 18,89±0,20, 19,98±0,20, 20,48±0,20, 20,94±0,20, 21,54±0,20 і 22,02±0,20.

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан у формі вільної основи може бути ідентифікований за допомогою характеристичних піків на його порошковій рентгенограмі (Фіг. 11). Фахівець в галузі аналітичної хімії зможе легко ідентифікувати (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан у формі вільної основи тільки за одним характеристичним піком на його порошковій рентгенограмі.

Положення кута два-тета характеристичних піків на порошковій рентгенограмі вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану наступні 7,18±0,20, 10,19±0,20, 13,90±0,20, 14,37±0,20, 14,40±0,20, 14,66±0,20, 15,09±0,20, 15,21±0,20, 18,13±0,20, 18,43±0,20, 19,41±0,20, 19,88±0,20 (два піки), 20,09±0,20, 20,46±0,20, 21,66±0,20, 23,08±0,20, 26,84±0,20, 28,71±0,20 і 30,90±0,20. Кристалографічні параметри елементарного комірки вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану також були одержані і були визначені як:  $a = 6,4427(17) \text{ \AA}$ ,  $b = 9,895(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 13,102(4) \text{ \AA}$  і  $\alpha = 70,145(4)^\circ$ ,  $\beta = 81,691(4)^\circ$  і  $\gamma = 73,391(4)^\circ$ , з одержанням об'єму комірки  $751,787 \text{ \AA}^3$ , де  $a$ ,  $b$  і  $c$  кожний являють собою репрезентативну довжину кристалічної решітки і  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ , кожний, являють собою кВт елементарної комірки. Сіль кристалізується в триклинну P-1 просторову групу.

Як використано в даній заявці термін "власне кажучи чистий", коли його використовують у відношенні солі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, стосується солі, що має чистоту більше ніж близько 90%. Кристалічна форма (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану не містить більше ніж близько 10% будь-якої іншої сполуки і, зокрема, не містить більше ніж близько 10% будь-якої іншої форми (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, такої як аморфні, сольватовані форми, несольватовані форми, десольватовані форми і енантімер.

Більш переважно, "власне кажучи чиста" сіль стосується солі, що має чистоту більше ніж близько 95%, де кристалічна форма (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану не містить більше ніж близько 5% будь-якої іншої сполуки і, зокрема, не містить більше ніж близько 5% будь-якої іншої форми (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, такий як аморфні, сольватовані форми, несольватовані форми, десольватовані форми і енантімер.

Ще більш переважно, "власне кажучи чиста" сіль стосується солі, що має чистоту більше ніж близько 97%, де кристалічна форма (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану не містить більше ніж близько 3% будь-якої іншої сполуки і, зокрема, не містить більше ніж близько 3% будь-якої іншої форми (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, тому що аморфні, сольватовані форми, несольватовані форми, десольватовані форми і енантімер.

Передбачаються також композиції, що включають солі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану. Придатна фармацевтична композиція включає власне кажучи чисту сіль (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, сформульовану разом з одним або декількома нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями, як описано вище для композицій. Такі композиції, що включають солі (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-

азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, вводять, і їх можна використовувати в способах за даним винаходом, як описано вище для сполук за даним винаходом, за винятком того, замість сполуки використовують бажану сіль, що повинно бути зрозуміло фахівцям у даній галузі. Порошковий рентгено-структурний аналіз (PXRD) зразків здійснювали в такий спосіб. Зразки для рентгено-структурного аналізу підготували, розподіляючи зразок тонким шаром на тримачі зразка й обережно вирівнюючи зразок предметним склом мікроскопа. Наприклад, зразок можна подрібнювати до тонкодисперсного порошку за допомогою ступки і товкачика або за допомогою предметних скелець мікроскопа для одержання зразків з обмеженою кількістю. Зразки випробовували в одній із трьох конфігурацій: круговий тримач сипких матеріалів, кварцова пластина з нульовим фоном або тримач гарячої фази (установка аналогічна пластині з нульовим фоном).

Дифрактограми одержували з використанням дифрактометра Inel G3000, обладнаного випромінюючим германієвим монохроматором для забезпечення  $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$  випромінювання. Рентгенівська установка працювала при напрузі 40 кВ і струмі 30 мА. Inel G3000 постачаний позиційно-чутливим детектором, що одночасно відслідковує всі показники дифракції. Детектор був відкалібрований шляхом уловлювання атенуйованого прямого променя протягом семи секунд з інтервалами в 1 градус у діапазоні 90 градусів 2 тета. Калібрування перевіряли з використанням положення лінії кремнію як стандарт (NIST 640c). Зразки поміщували на алюмінієвий тримач зразка і вирівнювали за допомогою предметного скла.

Альтернативно, порошковий рентгено-структурний аналіз можна здійснювати з використанням дифрактометра Rigaku Miniflex (30 кВ і 15 мА; джерело рентгенівського випромінювання:  $\text{Cu}$ ; Діапазон: 2,00-40,00° два-тета; Швидкість сканування: 1-5 градусів/хвилину), або дифрактометра Scintag X1 або X2 (2 кВТ рентгенівська трубка з нормальним фокусом або з рідкоазотним, або з охолоджуваним германієвим твердофазним детектором Peltier; 45 кВ і 40 мА; джерело рентгенівського випромінювання:  $\text{Cu}$ ; Діапазон: 2,00-40,00° два-тета; Швидкість сканування: 1-5 градусів/хвилину).

Характерні положення піків на порошковій рентгенограмі вказані як кВтові положення (два-тета) при припустимому відхиленні  $\pm 0,20^\circ$ . Відхилення  $\pm 0,10^\circ$  передбачається для використання при порівнянні двох порошкових рентгенограм. На практиці, один пік дифрактограми від одного зразка визначається діапазоном положень кута (два-тета), що являє собою вимірюване положення піка  $\pm 0,20^\circ$ , і пік дифрактограми від іншого зразка визначається діапазоном положень кута (два-тета), що являє собою вимірюване положення піка  $\pm 0,20^\circ$ , і якщо ці діапазони положення піка перекриваються, тоді вважається, що ці два піки мають однакове кВтове положення (два-тета). Наприклад, якщо пік дифрактограми від одного зразка визначений як такий, що має положення піка  $5,20^\circ$ , у порівняльних цілях припустиме відхилення до-

зволяє віднесення положення піка в діапазоні  $5,00^\circ$ - $5,40^\circ$ . Якщо пік для порівняння з іншою дифрактограмою визначений як такий, що має положення піка  $5,35^\circ$ , і припустиме відхилення дозволяє віднесення положення піка в діапазоні  $5,15^\circ$ - $5,55^\circ$ , тоді вважається, що ці два порівнюваних піки мають однакове кВтове положення (два-тета), оскільки є перекриття двох діапазонів положень піків.

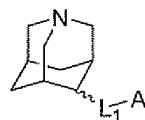
Рентгено-структурний аналіз монокристалів зразків здійснювали в такий спосіб. Зразки для рентгено-структурного аналізу одержували шляхом фіксації вибраних монокристалів на скляних штифтах за допомогою епоксидного адгезиву. Дані дифракції рентгенівських променів збирали з використанням системи Broker з детектором APEX (50 кВ і 40 мА; джерело рентгенівського випромінювання:  $\text{Mo}$ ). Дані збирали при  $-100^\circ\text{C}$ .

Термогравіметричний аналіз зразків здійснювали в такий спосіб. Використовували пристрій для термогравіметричного аналізу Mettler Toledo Model TGA/SDTA 851e для визначення зміни маси проти температури зразка. Експерименти й аналіз здійснювали з використанням програми Mettler STARe. Експериментальні параметри були наступними: маса зразка 2-20 мг, поміщували у відкриту алюмінієву посудину; швидкість нагрівання  $10^\circ\text{C}$  на хвилину, швидкість потоку використовуваного для продувки  $\text{N}_2$  50 мл на хвилину. Зразки нагрівали від  $25^\circ\text{C}$  до  $200^\circ\text{C}$  при швидкості  $10^\circ\text{C}$  на хвилину.

Способи за даним винаходом

Сполуки і композиції за даним винаходом є корисними для модуляції ефектів  $\text{nAChRs}$ , і більш конкретно  $\alpha 7$   $\text{nAChRs}$ . Зокрема, сполуки і композиції за даним винаходом можна використовувати для лікування або профілактики розладів, модульованих  $\alpha 7$   $\text{nAChRs}$ . Типово, такі розлади можна полегшити за допомогою селективної модуляції  $\alpha 7$   $\text{nAChRs}$  у ссавця, переважно, шляхом введення сполуки або композиції за даним винаходом, або окремо, або в поєднанні з іншим активним засобом, наприклад, як частина схеми терапевтичного лікування.

Крім того, винахід стосується способу лікування або профілактики станів, розладів або порушень, модульованих  $\alpha 7$  нікотинним ацетилхоліновим рецептором,  $\alpha 4\beta 2$  нікотинним ацетилхоліновим рецептором, або двома вищевказаними  $\alpha 7$  і  $\alpha 4\beta 2$  нікотинними ацетилхоліновими рецепторами, де такий стан, розлад або порушення вибраний з групи, що включає розлад пам'яті, розлад пізнавальної здатності, нейродегенеративні розлади або порушення розвитку нервової системи або їх поєднання, що включає введення терапевтично придатної кількості сполуки формули (I),



(I);

бо її фармацевтично прийнятної солі або проліків, де  $\text{L1}$  являє собою -O- або - $\text{NR}_a$ -; А являє

собою  $-Ar_1$ ,  $-Ar_2-L_2-Ar_3$  або  $-Ar_4-L_3-Ar_5$ ;  $Ar_1$  являє собою арил або гетероарил;  $Ar_2$  являє собою арил або моноциклічний гетероарил;  $Ar_3$  являє собою арил або гетероарил;  $A_4$  являє собою біциклічний гетероарил;  $Ar_5$  являє собою арил або гетероарил;  $L_2$  являє собою зв'язок,  $-O-$ ,  $-NR_3-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)NR_a-$ ;  $L_3$  являє собою зв'язок,  $-O-$ ,  $-NR_a-$  або  $-CH_2-$ ; і  $R_a$  являє собою водень або алкіл.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування або профілактики стану або розладу, модульованого  $\alpha 7$  нікотинним ацетилхоліновим рецептором, що включає стадію введення сполуки формули (I), де такий стан або розлад вибраний з розладу пам'яті, розладу пізнавальної здатності, нейродегенеративного розладу і порушення розвитку нервової системи.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування або профілактики стану або розладу, модульованого  $\alpha 7$  нікотинним ацетилхоліновим рецептором, що включає стадію введення сполуки формули (I), де такий стан або розлад вибраний із синдрому дефіциту уваги, синдрому дефіциту уваги при гіперактивності (ADHD), хвороби Альцгеймера (AD), слабковираженого погіршення пізнавальної здатності, шизофренії, старечої деменції, деменції, пов'язаної зі СНІДом, синдрому Піка, деменції, пов'язаної з тільцями Леві, деменції, пов'язаної із синдромом Дауна, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, зниженої функції ЦНС, пов'язаної з черепно-мозковою травмою, гострого болю, післяопераційного болю, хронічного болю і запального болю.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування або профілактики стану або розладу, модульованого  $\alpha 7$  нікотинним ацетилхоліновим рецептором, що включає стадію введення сполуки формули (I), де стан або розлад являє собою шизофренію.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування або профілактики стану або розладу, модульованого  $\alpha 7$  нікотинним ацетилхоліновим рецептором, що включає стадію введення сполуки формули (I) у поєднанні з нетиповим антипсихотичним засобом.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування або профілактики стану або розладу, модульованого  $\alpha 7$  нікотинним ацетилхоліновим рецептором, що включає стадію введення сполуки формули (I), де стан або розлад являє собою безплідність, порушення кровообігу, необхідність росту нових кровоносних судин, пов'язану з загосненням ран, більш конкретно, циркуляцією навколо перекриття кровотоку, необхідність росту нових кровоносних судин, пов'язану з васкуляризацією шкірних трансплантатів, ішемією, запаленням, зокрема, пов'язаним з ревматоїдним артритом, загосненням ран і інших ускладнень, зв'язаними з діабетом.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування або профілактики стану або розладу, модульованого як  $\alpha 7$ , так і  $\alpha 4\beta 2$  нікотинними ацетилхоліновими рецепторами, що включає стадію введення сполуки формули (I), де такий стан або розлад вибраний із групи розладів, де беруть участь обидва нікотинні рецептори  $\alpha 7$  і  $\alpha 4\beta 2$ . Такі розлади включають синдром дефіциту уваги, син-

дром дефіциту уваги при гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера (AD), слабковиражені погіршення пізнавальної здатності, шизофренію, старечу деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, синдром Піка, деменцію, пов'язану з тільцями Леві, деменцію, пов'язану із синдромом Дауна, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Гентінгтона, запалення, артрит різних типів, відмовлення від паління, синдром скасування нікотину, травматична поразка головного мозку, гострий біль, післяопераційний біль, біль при остеоартриті, стани невропатичного і запального хронічного болю.

Сполуки для способу за даним винаходом, включаючи але не обмежуючись цим, сполуки, описані в прикладах або спеціально вказані будь-яким іншим способом, можуть модулювати і часто мають спорідненість у відношенні nAChR, і більш конкретно  $\alpha 7$  nAChR. Як ліганди  $\alpha 7$  nAChR, сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування або профілактики ряду  $\alpha 7$  nAChRR-опосередкованих захворювань або станів. Деякі сполуки за даним винаходом включають, крім спорідненості у відношенні  $\alpha 7$  nAChR, спорідненість у відношенні  $\alpha 4\beta 2$  nACh.

Наприклад, було показано, що  $\alpha 7$  nAChR відіграють значну роль у поліпшенні пізнавальної функції, включаючи аспекти запам'ятовування, пам'яті й уваги (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Як такі,  $\alpha 7$  ліганди є придатними для лікування станів і розладів, пов'язаних з пам'яттю і/або пізнавальною здатністю, включаючи, наприклад, синдром дефіциту уваги, синдром дефіциту уваги при гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера (AD), слабковиражені погіршення пізнавальної здатності, старечу деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, синдром Піка, деменцію, пов'язану з тільцями Леві, і деменцію, пов'язану із синдромом Дауна, а також порушення пізнавальної здатності, пов'язані із шизофренією.

Крім того, було показано, що  $\alpha 7$ -вмісні nAChR беруть участь у цитозахисних ефектах нікотину як *in vitro* (Jonnala, R. B. and Buccafusco, J. J., J. Neurosci. Res. 66: 565-572, 2001) так і *in vivo* (Shimohama, S. et al, Brain Res 779: 359-363, 1998). Більш конкретно, нейродегенерація лежить в основі деяких прогресуючих розладів ЦНС, включаючи, але не обмежуючись цим, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, деменцію, пов'язану з тільцями Леві, а також знижену функцію ЦНС у результаті травматичного ураження головного мозку. Наприклад, порушення функції  $\alpha 7$  nAChR, викликане  $\beta$ -амілоїдними пептидами, пов'язаними з хворобою Альцгеймера, є ключовим фактором у розвитку розладу пізнавальної здатності, пов'язаного з цим захворюванням (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 98: 4734-4739, 2001). Селективні ліганди  $\alpha 7$  можуть впливати на нейрозахисні шляхи, призводячи до зниження фосфорилування tau білка, гіперфосфорилування якого є необхідним для утворення сплетення нервових волокон у різних пов'язаних з tau патологіях, таких як хвороба Альцгеймера і різні інші деменції (Bitner et al., Soc. Neuroscience, 2006 abst 325.6). Було показано, що активація  $\alpha 7$  nAChR блокує цю нейротоксичність

(Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). Таким чином, селективні ліганди, що підвищують активність  $\alpha 7$ , можуть протидіяти порушенням при хворобі Альцгеймера й інших нейродегенеративних захворюваннях.

Альфа-7 nAChRs також беруть участь в аспектах розвитку нервової системи, наприклад, в утворенні нервової тканини головного мозку. (Falk, L. et al, Developmental Brain Research 142:151-160, 2003; Tsuneki, H., et al., J. Physiol. (London) 547:169-179, 2003; Adams, GE., et al., Developmental Brain Research 139:175-187, 2002). Таким чином,  $\alpha 7$  nAChR можуть бути корисними для профілактики або лікування станів або розладів, пов'язаних з порушенням розвитку нервової системи, наприклад, шизофренії. (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003).

Деякі сполуки, що мають високу спорідненість у відношенні  $\alpha 4\beta 2$  нейронних нікотинових рецепторів (NNR), як було показано, поліпшують такі функції як увага і пізнавальна здатність у передклінічних моделях, що мають відношення до розладу дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), захворювання, що характеризується основними симптомами гіперактивності, неухвальної й імпульсивності. Наприклад, ABT-418, повний агоніст на  $\alpha 4\beta 2$  NNR, є ефективним у різних передклінічних моделях пізнавальної здатності. Було показано, що ABT-418, що вводиться черезшкірним шляхом, у контрольованому клінічному випробуванні за участю 32 дорослих суб'єктів є ефективним для лікування ADHD у цілому, і погіршення уваги/пізнавальної здатності зокрема (Wilens, T.E.; Biederman, J.; Spencer, T.J.; Bostic, J.; Prince, J.; Monuteaux, M.C.; Soriano, J.; Fince, C.; Abrams, A.; Rater, M.; Polisner, D. The American Journal of Psychiatry (1999) 156(12), 1931-1937). Подібним чином, ABT-418 показав ознаки ефективності в пілотному випробуванні хвороби Альцгеймера. ABT-089, селективний частковий агоніст  $\alpha 4\beta 2$ , як було показано на тваринних моделях гризунів і приматів, поліпшує знижену увагу, запам'ятовування і пам'ять. ABT-089 і інший агоніст  $\alpha 4\beta 2$  іспроніклін показали ефективність у пілотному клінічному випробуванні. Крім ефективної дії у відношенні пізнавальної здатності, сполуки, що взаємодіють з  $\alpha 4\beta 2$  nACh, такі як ABT-594 і інші, також є ефективними в передклінічних і клінічних моделях болю. Таким чином, ліганди, що модулюють як  $\alpha 7$  так і  $\alpha 4\beta 2$  активність, можуть мати більш широкий спектр терапевтичної ефективності в хворобливих станах, таких як стани, пов'язані з порушенням пізнавальної здатності й уваги, болем, нейродегенеративними захворюваннями, і іншими.

Шизофренія являє собою комплексне захворювання, що характеризується порушенням сприйняття, пізнавальної здатності й емоцій. Існують вагомі докази, що підтверджують участь  $\alpha 7$  nACh у цьому захворюванні, включаючи вимірюваний дефіцит цих рецепторів у померлих пацієнтів (Sawa A., Mol. Med 9:3-9, 2003; Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Дефіцити сенсорного процесинга (ворота) є одним з ознак шизофренії. Ці дефіцити можуть бути нормалізовані за

допомогою нікотинових лігандів, що діють на  $\alpha 7$  nAChRR (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al, Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Проведені останнім часом дослідження показали, що стимуляція  $\alpha 4\beta 2$  нікотинові рецептори також сприяє ефектам нікотину в мишачій моделі DBA/2 сенсорних "воріт" (Radek et al., Psychopharmacology (Berl). 2006 187:47-55. Таким чином, ліганди  $\alpha 7$  і  $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$  демонструють потенціал для лікування шизофренії.

Ангіогенез, процес, що грає роль у рості нових кровоносних судин, є важливим для корисних системних функцій, таких як загоєння ран, васкуляризація шкірних трансплантатів і посилення циркуляції крові, наприклад, підвищеної циркуляції навколо перекриття кровотоку. Було показано, що неселективні агоністи nACh, такі як нікотин, стимулюють ангіогенез (Heeschen, C. et al., Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Поліпшений ангіогенез, як було показано, включає активацію  $\alpha 7$  nAChRR (Heeschen, C. et al., J. Clin. Invest. 110: 527-536, 2002). Наприклад, поліпшення станів, пов'язаних із запаленням, ішемією, ішемічним захворюванням серця і загоєнням ран, наприклад, у діабетичних пацієнтів, було віднесено до  $\alpha 7$  nAChR активності (Jacobi, J., et al., Am. J. Pathol. 161:97-104, 2002). Тому ліганди nACh, що є селективними у відношенні  $\alpha 7$  підтипу, відкривають великі можливості стимуляції ангіогенезу з поліпшеним профілем побічних ефектів.

Популяція  $\alpha 7$  або  $\alpha 4\beta 2$  nACh у спинному мозку модулює нейротрансмісійну передачу, що було віднесено за рахунок полегшуючих біль ефектів нікотинових сполук (Cordero-Erausquin, M. and Changeux, J-P. PNAS 98:2803-2807, 2001). Ліганди  $\alpha 7$  nAChR або і  $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$  демонструють терапевтичний потенціал для лікування станів болю, включаючи гострий біль, післяопераційний біль, а також стани хронічного болю, включаючи запальний біль і невропатичний біль. Більш того,  $\alpha 7$  nAChRs експресуються на поверхні первинних макрофагів, що беруть участь у запальній відповіді, і активація  $\alpha 7$  рецептора інгібує вивільнення TNF і інших цитокінів, що запускають запальну відповідь (Wang, H. et al Nature 421:384-388, 2003). Тому селективні ліганди  $\alpha 7$  демонструють потенціал для лікування станів, що включають запалення, включаючи стани, пов'язані з різними формами артриту.

Реакція акросом сперми ссавця являє собою екзоцитозний процес, що грає важливу роль у заплідненні яйцеклітини сперматозоїдом. Було показано, що активація  $\alpha 7$  nAChR на клітині сперми є істотною для реакції акросом (Son, J.H. and Meizel, S. Biol. Reproduct. 68:1348-1353 2003). Отже, селективні  $\alpha 7$  засоби демонструють можливість їхнього застосування для лікування розладів фертильності.

Сполуки за даним винаходом є особливо корисними для лікування і профілактики стану або розладу, що впливає на пам'ять, пізнавальну здатність, нейродегенерацію, розвиток нервової системи, і шизофренії.

Погіршення пізнавальної здатності, пов'язане із шизофренією, часто обмежує здатність пацієнтів

нормально функціонувати, симптом, що не піддається адекватному лікуванню звичайними доступними засобами, наприклад, лікуванню нетиповим антипсихотичним засобом. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Таке порушення пізнавальної здатності пов'язують з розладом нікотинової холінергічної системи, зокрема, зі зниженою активністю на  $\alpha 7$  рецепторах. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Таким чином, активатори  $\alpha 7$  рецепторів можуть забезпечити корисне лікування для поліпшення пізнавальної функції у пацієнтів, що страждають на шизофренію, яких лікують нетиповими антипсихотичними засобами. Відповідно, поєднання ліганду  $\alpha 7$  nAChR і нетипового антипсихотичного засобу може дати велику терапевтичну користь. Конкретні приклади придатних нетипових антипсихотичних засобів включають, але не обмежуються цим, клозапін, рисперидон, оланзапін, квайетапін, зипразидон, зотепін, ілоперидон і т.п.

Фактичні рівні доз активних інгредієнтів у фармацевтичній композиції за даним винаходом можуть варіювати таким чином, щоб одержати кількість активної сполуки(сполук), що є ефективною для досягнення бажаної терапевтичної відповіді для конкретного пацієнта, композиції і способу введення. Вибір рівня доз залежить від активності конкретної сполуки, шляху введення, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і стану і попередньої історії хвороби пацієнта, якого лікують. Однак фахівець у даній галузі може почати введення з доз сполуки, що знаходяться нижче рівня, необхідного для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дози аж до його досягнення.

При використанні для вказаного вище або іншого лікування, одну зі сполук за даним винаходом в терапевтично ефективній кількості можна застосовувати в чистій формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, аміду або проліків, якщо така форма існує. Альтернативно, сполуку можна вводити у вигляді фармацевтичної композиції, що містить сполуку, яка представляє інтерес, у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. Фраза "терапевтично ефективна кількість" сполуки за даним винаходом означає кількість сполуки, достатню для лікування розладів, при розумному співвідношенні користь/ризик, що застосовна до будь-якого медичного лікування. Однак повинно бути зрозуміло, що загальний добовий прийом сполук і композицій за даним винаходом залежить від рішення лікуючого лікаря, відповідно до зваженої медичної оцінки. Конкретний рівень терапевтично ефективних доз для будь-якого конкретного пацієнта залежить від різних факторів, включаючи розлад, що піддається лікуванню, і тяжкість такого розладу; активність конкретної використовуваної сполуки; конкретну використовувану композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і режим харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість виведення з організму конкретного використовуваної сполуки; тривалість лі-

кування; лікарські засоби, використовувані в поєднанні або одночасно з конкретно використовуваною сполукою; і подібні фактори, добре відомі в галузі медицини. Наприклад, фахівець у даній галузі може почати введення з доз сполуки, що знаходяться нижче рівня, необхідного для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дози аж до досягнення бажаного ефекту.

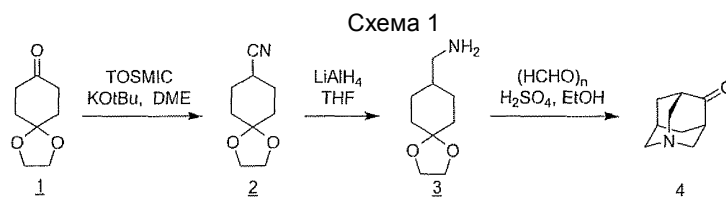
Загальна добова доза сполук за даним винаходом для введення людині або нижчій тварині знаходиться в межах від близько 0,10 мкг/кг маси тіла до близько 10 мкг/кг маси тіла. Більш переважні дози можуть знаходитися в межах від близько 0,10 мкг/кг маси тіла до близько 1 мкг/кг маси тіла. Якщо це бажано, ефективну добову дозу можна розділити на кілька доз для введення. Отже, композиції, що представляють собою разову дозу, можуть містити такі кількості або їх субодиниці, що складають добову дозу.

Способи одержання сполук за даним винаходом

Як це використано в описах схем і прикладів, деякі аббревіатури мають наступні значення: Bu означає бутил; DMAP означає 4-диметиламінопіридин; ДМФА означає диметилформамід; DME означає 1,2-диметоксетан; EDAC означає гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду, Et означає етил; EtOAc означає етилацетат; екв. означає еквіваленти; HOBT означає гідроксибензотриазол; ВЕРХ означає високо-ефективну рідинну хроматографію; mCPBA означає м-хлорпербензойну кислоту; Me означає метил; MeOH означає метанол; OAc означає ацетокси; OTf означає трифторметансульфонат; PdVC означає паладій на вуглі; Ph означає феніл; ТГФ означає тетрагідрофуран; і ТШХ означає тонкошарову хроматографію.

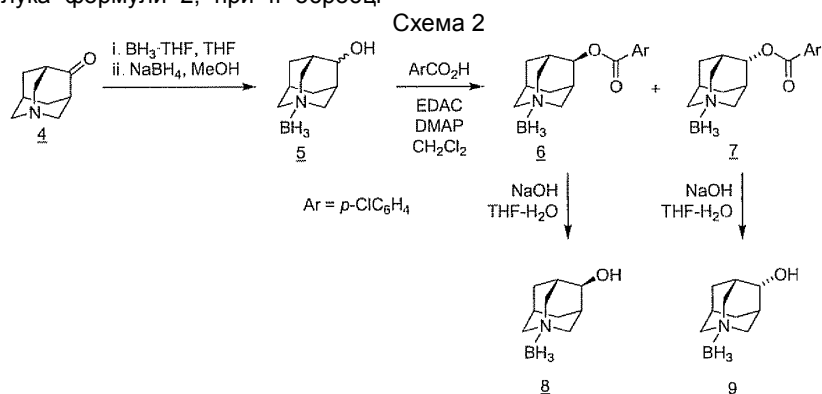
Реакції, представлені на схемах, здійснювали в розчиннику, що є придатним для використовуваних реагентів і речовин і придатним для здійснюваних перетворень. Для описаних перетворень може знадобитися зміна стадій синтезу або кращий вибір однієї конкретної схеми здійснення способу в порівнянні з іншою для одержання бажаної сполуки за даним винаходом, залежно від функціональної групи, що присутні у молекулі.

Азот-захисні групи можна використовувати для захисту аміногрупи, що присутні в описуваній сполуці. Такі способи і деякі придатні азот-захисні групи описані в Greene and Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Наприклад, що підходять азот-захисні групи включають, але не обмежуються цим, трет-бутоксикарбоніл (Boc), бензилоксикарбоніл (Cbz), бензил (Bn), ацетил і трифторацетил. Більш конкретно, захисну групу Boc можна видалити шляхом обробки кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота. Захисні групи Cbz і Bn можна видалити шляхом каталітичного гідронування. Ацетильні і трифторацетильні захисні групи можна видалити за допомогою гідроксидного іона.



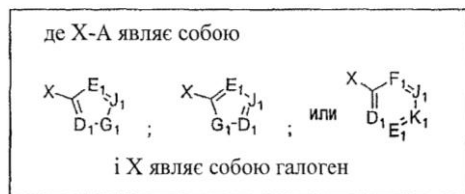
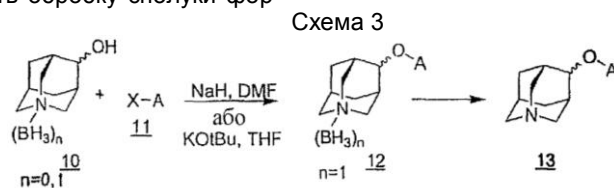
Як показано на схемі 1, сполука формули 1 (комерційно доступна від Aldrich Chemical Co., [4746-97-8]), при її обробці тозилметилізоціанідом (TOSMIC, комерційно доступний від Aldrich Chemical Co., [36635-61-7]) у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, у розчиннику, такому як диметилловий ефір етиленгліколю, дає сполуку формули 2. Сполука формули 2, при її обробці

літійалюмінійгідридом у ТГФ, дає сполуку формули 3. Сполука формули 3, при її обробці параформальдегідом разом із сірчаною кислотою в етанолі, дає сполуку формули 4 (1-азаадамantan-4-он). Більш докладний опис синтезу можна знайти в Synthesis, 1992, 1080, Becker, D.P; Flynn, D.L.



Як показано на схемі 2, сполуки формули 4 (1-азаадамantan-4-он), при їх обробці комплексом боран-ТГФ у ТГФ, утворюють комплекс із борану-міном, що при його подальшій обробці відновником, таким як боргідрид натрію в метанолі, дає сполуки формули 5, що складаються із суміші (r) і (s) ізомерів. Сполуку формули 5 можна піддавати подальшій обробці згідно зі способами, показаними на схемах 3-11, з одержанням (rs) суміші сполуки формули (I), або суміш можна розділити на індивідуальні (r) або (s) ізомери і потім обробити згідно зі способами, показаними на схемах 3-11, з одержанням одного (r) або (s) ізомеру сполук формули (I). Для здійснення розділення (r) ізомеру і (s) ізомеру використовують обробку сполуки фор-

мули 5 реагентами, такими як заміщена бензойна кислота (наприклад, пара-хлорбензойна кислота) і гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (EDAC), у присутності 4-диметиламінопіридину в розчиннику, такому як дихлорметан, що дає сполуки формули 6 і 7. Суміш сполук формули 6 і 7 можна розділити шляхом використання хроматографічних процедур, відомих фахівцям у даній галузі. Індивідуальні ізомери, сполука формули 6 або сполука формули 7, при подальшій обробці гідроксидом натрію в суміші ТГФ і води, дають сполуку формули 8 або сполуку формули 9, відповідно.

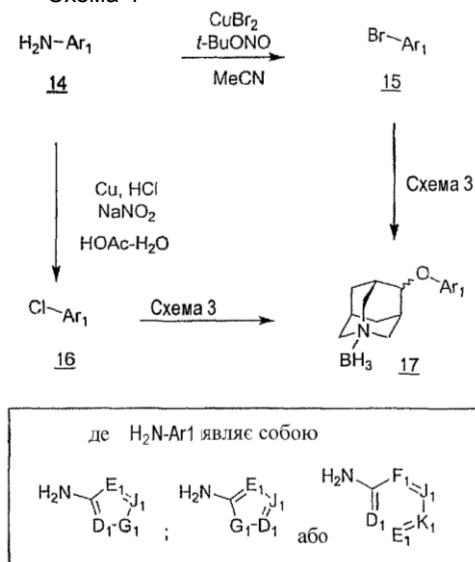


Як показано на схемі 3, сполуки формули 10, що можуть являти собою або суміш сполук формули 8 і 9, або індивідуальні ізомери, представлені сполукою формули 8 або сполукою формули 9,

або відповідний вільний амін, що не містить групи борану, при обробці гідридом натрію в ДМФА, трет-бутоксидом калію або біс(триметилсиліламід)ом калію в ТГФ або DMSO,

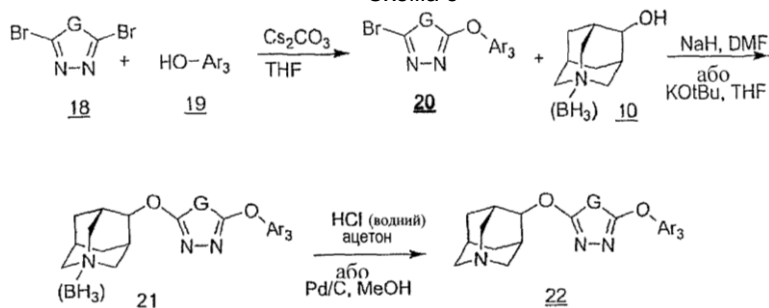
з наступною обробкою сполукою сполуками формули 11, де X являє собою хлор, бром, фтор або йод, і A має значення, визначені для сполук формули (I), і більш конкретно для  $Ar_1$  сполук формули (II) або аналогічно  $Ar_2$  сполук формули (III), дають сполуки формули 12. Сполуки формули 12, при їх обробці або водному розчині соляної кислоти в ацетоні, або паладієм на вуглєці в метанолі, дають сполуки формули 13, що є репрезентативними сполуками за даним винаходом.

Схема 4



Як показано на схемі 4, сполуки формули 15 і 16, кожна, являють собою сполуки формули A-X, де A являє собою  $Ar_1$  і визначений у формулі (I), і X являє собою хлор або бром. Сполуки формули 15 і формули 16 можна одержати зі сполук формули  $H_2N-Ar_1$ , як показано. Сполуки формули  $H_2N-Ar_1$  (формула 14), де  $D_1$ ,  $E_1$ ,  $F_1$ ,  $J_1$  і  $K_1$ , кожен незалежно, являють собою - $CR_{1a}$  або N, G являє собою -O-, - $NR_{1a}$  або -S-,  $R_1$  являє собою водень, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, нітро або - $NR_bR_c$ ,  $R_{1a}$  являє собою водень або алкіл,  $R_b$  і  $R_c$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл, алкоксикарбоніл або алкілкарбоніл, і n має значення 0, 1, 2 або 3 для груп, показаних на схемі 4, при їх обробці бромідом міді і трет-бутилнітридом в ацетонітрилі, дають сполуки формули 15. Альтернативно, сполуки формули 14, де  $Ar_1$  має значення, визначені вище для схеми 4, при їх обробці мідним порошком, водним розчином соляної кислоти, нітридом натрію у водному розчині оцтової кислоти дають сполуки формули 16. Крім того, коли сполуки формули 15 або сполуки формули 16 піддають умовам, показаним на схемі 3, одержують сполуки формули 17, що є репрезентативними сполуками за даним винаходом, які містять групу A, визначену як  $Ar_1$  або  $Ar_2$  у формулі (I).

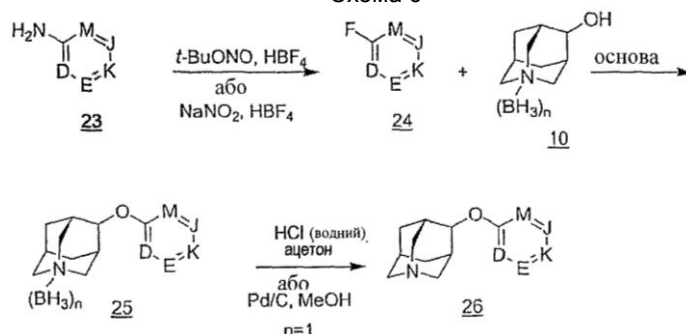
Схема 5



Як показано на схемі 5, сполуки формули 18, де G являє собою -O-,  $NR_{1a}$  або -S- і  $R_{1a}$  являє собою водень або алкіл, при їх обробці сполуками формули 19, де  $Ar_3$  має значення, визначені для сполук формули (I), у присутності карбонату цезію і розчинника, такого як, але не обмежуючись цим, ТГФ, дають сполуки формули 20, що є репрезентативними сполуками формули A-X (сполуки формули 11), описаними на схемі 3, де A являє собою - $Ar_2-L_2-Ar_3$ , як визначено у формулі (I). Коли сполу-

ки формули 20 і сполуки формули 10 піддають обробці відповідно до умов, показаних на схемі 3, одержують сполуки формули 21. Коли сполуки формули 21 піддають обробці водним розчином соляної кислоти в ацетоні або паладієм на вуглєці в метанолі, одержують сполуки формули 22, що є репрезентативними сполуками за даним винаходом, що містять групу A, визначену як - $Ar_2-L_2-Ar_3$  у формулі (I).

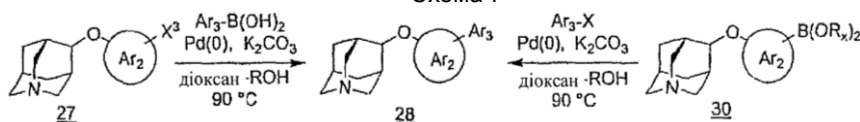
Схема 6



Як показано на схемі 6, сполуки формули 21, де D, E, J, K і M, кожен незалежно, являють собою -CR<sub>2a</sub>-, -CX<sup>2</sup>- або -N-, X<sup>2</sup> являє собою галоген, галогеналкіл, ціано або нітро, при їх обробці або трет-бутилнітридом і тетрафторборною кислотою, або нітридом натрію і тетрафторборною кислотою, дають сполуки формули 24. Сполуки формули 24, при їх обробці сполуками формули 10 у присутно-

сті основи, такої як але не обмежуючись цим, або гідридом натрію в ДМФА, або трет-бутоксидом калію в ТГФ, або біс(гексаметилдисиліламіном)ом калію в ТГФ, дають сполуки формули 25. Сполуки формули 25, при їх обробці або водному розчині соляної кислоти в ацетоні, або паладієм на вуглечі в метанолі, дають сполуки формули 26, що є репрезентативними сполуками за даним винаходом.

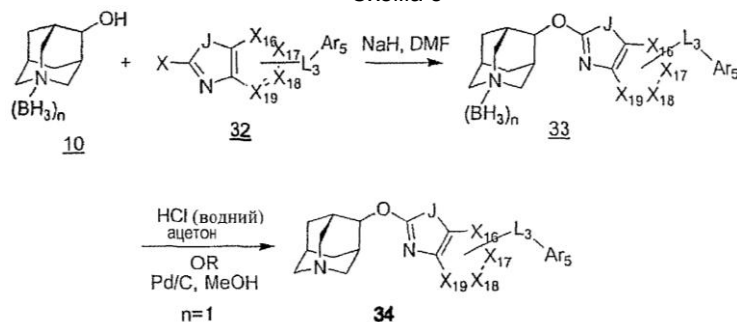
Схема 7



Як показано на схемі 7, сполуки формули 27, де Ar<sub>2</sub> визначений у формулі (I) і X<sup>3</sup> являє собою галоген або -О-трифторметансульфоніл, які можна одержати згідно зі способами, представленими на схемах 3, 4 або 6, при нагріванні в присутності Ar<sub>3</sub>-B(OH)<sub>2</sub>, паладієвого каталізатора, відомого фахівцям у даній галузі, і карбонату калію в розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, суміш діоксану і води, або спиртового розчинника, такого як етанол, в умовах нагрівання дають сполуки формули 28, що є репрезентативними сполуками за даним винаходом, де A являє собою -Ar<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> і L<sub>2</sub> являє собою зв'язок. Альтернативно, сполуки фо-

рмули 30, що містять боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти, де R<sub>x</sub> являє собою водень або алкіл, які можна одержати згідно зі способами, описаними в даній заявці, при їх обробці за допомогою Ar<sub>3</sub>-X, де Ar<sub>3</sub> визначений у формулі (I) і X являє собою хлор, бром або -О-трифторметансульфоніл, у присутності паладієвого каталізатора, відомого фахівцям у даній галузі, і карбонату калію в суміші розчинників, таких як, але не обмежуючись цим, суміш діоксану і спиртового розчинника, наприклад, етанолу, в умовах нагрівання також дають сполуки формули 28.

Схема 8

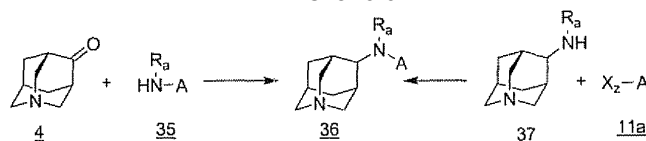


Як показано на схемі 8, сполуки формули 10, при їх обробці сполуками формули 32, де X являє собою хлор, бром або йод, J являє собою -O- або -S-, і X<sub>16</sub>-X<sub>19</sub>, L<sub>3</sub> і Ar<sub>5</sub> мають значення, визначені для сполук формули (IV), у присутності гідриду натрію в ДМФА, дають сполуки формули 33. Сполуки фо-

рмули 33 при їх обробці водним розчином соляної кислоти в ацетоні або паладієм на вуглечі в метанолі, дають сполуки формули 34, що є репрезентативними сполуками за даним винаходом, де A являє собою -Ar<sub>4</sub>-L<sub>3</sub>-Ar<sub>5</sub>.

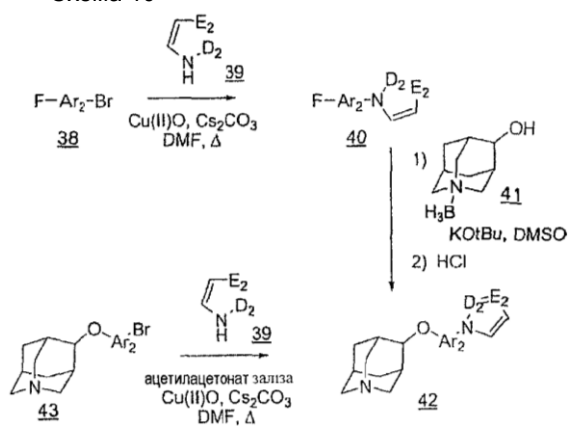


Схема 9



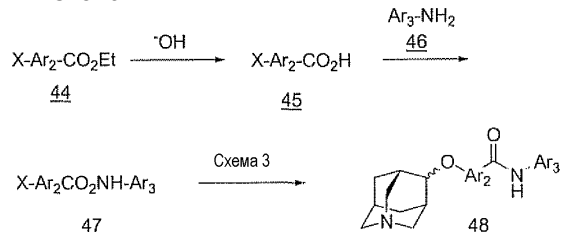
Як показано на схемі 9, сполуки формули 4, при їх обробці сполуками формули 35 і відновником, таким як, але не обмежуючись цим, триацетоксиборгідрид натрію, дають сполуки формули 36. Типові умови для такого перетворення включають перемішування сполуки формули 4 і сполуки формули 35 у розчиннику, такому як ТГФ, у присутності льодяної оцтової кислоти і/або сульфату магнію, з наступним додаванням відновника. Альтернативно, сполуки формули 37, які можна одержати шляхом відбудовного амінування сполуки формули 4 за допомогою аміну формули  $R_a-NH_2$ , можна піддавати подальшій обробці сполуками формули  $A-X_2$  (сполука 11a), де A має значення, визначені у формулі (I), і  $X_2$  являє собою галоген або -Otf, у присутності паладієвого каталізатора, такого як, але не обмежуючись цим, тетра-кис(трифенілфосфін)паладій, і основи, такої як, але не обмежуючись цим, карбонату натрію, також дають сполуки формули 36, що є репрезентативними сполуками за даним винаходом, де  $L_1$  являє собою  $-NR_a-$  у сполуках формули (I).

Схема 10



Як показано на схемі 10, сполуки формули 38, де  $Ar_2$ ,  $E_2$  і  $D_2$  мають значення, визначені для сполуки формули (III), при їх обробці сполуками формули 39, оксидом міді (II) і основою, такою як карбонат цезію, нагрітими в розчиннику, такому як ДМФА, дають сполуки формули 40. Обробка сполук формули 41 основою, такою як трет-бутоксид калію, у розчиннику, такому як диметилсульфоксид або тетрагідрофуран, потім взаємодія зі сполуками формули 40 і наступна обробка хлористоводневою кислотою в ацетоні дають сполуки формули 42. Альтернативно, сполуки формули 42 можна одержати зі сполук формули 43 шляхом обробки сполуками формули 39 у присутності ацетилацетонату заліза, оксиду міді (II), основи, такої як карбонат цезію, і нагрівання в розчиннику, такому як ДМФА.

Схема 11



Як показано на схемі 11, складні ефіри формули 44, де  $Ar_2$  має значення, визначені для сполук формули (III), і X являє собою галоген, при їх обробці основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію, у розчиннику, такому як суміш води і етанолу, при температурі в межах від 25 до 40°C протягом від 30 хвилин до 2 годин, дають сполуки формули 45. Сполуки формули 45 можна піддавати поєднанню зі сполуками формули 46 в умовах Утворення амідного зв'язку, що відомі фахівцям у даній галузі, з одержанням сполук формули 47. Наприклад, сполуки формули 45 можна об'єднати зі сполуками формули 46, гідроксибензотриазолом, диметиламінопіридином і гідрохлоридом 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду в розчиннику, такому як піридин, з одержанням сполук формули 47. Альтернативно, сполуки формули 45 можуть бути перетворені у відповідні хлорангідриди кислоти шляхом взаємодії в чистому тіонілхлориді. Хлорангідриди кислоти потім можна піддавати взаємодії зі сполуками формули 46 у присутності основи, такої як триетиламін, у дихлорметані при кімнатній температурі або близько цього з одержанням сполуки формули 47. Сполуки формули 47 можуть бути перетворені на сполуки формули 48 з використанням умов, описаних на схемі 3.

Крім того, сполуки формули (I) можуть бути перетворені на сполуки формули (VII), де азаадамтант існує у виді N-оксиду, шляхом обробки окислювачем. Приклади окислювача включають, але не обмежуються цим, водний розчин перекису водню і м-хлорпербензойну кислоту. Реакцію зазвичай здійснюють у розчиннику, такому як, але не обмежуючись цим, ацетонітрил, вода, дихлорметан, ацетон або суміш таких розчинників, переважно суміш ацетонітрилу і води, при температурі від близько 0°C до близько 80°C, протягом часу від близько 1 години до близько 4 днів.

Сполуки і проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути виділені й очищені способами, добре відомими фахівцям в галузі органічного синтезу. Приклади традиційних способів виділення й очищення сполук можуть включати, але не обмежуються цим, хроматографію на твердих носіях, таких як силікагель, оксид алюмінію або діоксид кремнію, дериватизований алкілсилановими гру-

пами, перекристалізацію при високій або низькій температурі з необов'язковою попередньою обробкою активованим вугіллям, тонкошарову хроматографію, дистіляцію при різних тисках, сублімацію у вакуумі і розтирання в порошок, як описано, наприклад, у "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England.

Сполуки за даним винаходом містять щонайменше один основний азот, тому таку сполуку можна обробляти кислотою для одержання бажаної солі. Наприклад, сполуку можна піддавати взаємодії з кислотою з одержанням бажаної солі. Сіль можна збирати будь-яким придатним способом. Приклади кислот, що підходять для взаємодії, включають, але не обмежуються цим, винну кислоту, молочну кислоту, бурштинову кислоту, а також мигдальну, атролактиннову, метансульфонову, етансульфонову, толуолсульфонову, нафталінсульфонову, вугільну, фумарову, глюконову, оцтову, пропіонову, саліцилову, хлористоводневу, бромистоводневу, фосфорну, сірчану, лимонну або оксимасляну кислоту, камфорсульфонову, яблучну, фенілоцтову, аспарагінову, глютамінову і т.п. Переважні солі можуть включати, але не обмежуються цим, пара-толуолсульфонат, L-бітартрат, дигідрофосфат, бісукцинат, гідрохлорид, дигідроцитрат і моногідроцитрат. Цитратні солі є більш переважними.

Сполуки за даним винаходом і способи одержання сполук для способу за даним винаходом будуть більш зрозумілі при розгляді представлених нижче прикладів, що призначені як ілюстрація, але не для обмеження обсягу даного винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

##### Спосіб А: Етерифікація

Розчин комплексу 1-азаадамантан-4-олу з N-бораном (1 екв.) і гетероарилгалогеніду (1,1 екв.) у безводному ДМФА (0,5-1 М) прохолоджували до температури в межах від -20 до 0°C і обробляли гідридом натрію (1,5 екв.; 95%, Aldrich). Через 15 хвилин охолоджувальну баню видаляли і суміші давали нагрітись до кімнатної температури. Коли комплекс 1-азаадамантан-4-олу з N-бораном був витрачений, як було визначено за допомогою аналізу ТШХ (зазвичай 1-2 години), суміш розбавляли водою і перемішували протягом 1 години. Одержаний твердий продукт збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили при зниженому тиску з одержанням бажаного продукту.

##### Спосіб В: Етерифікація

Розчин 1-азаадамантан-4-олу (або 1-азаадамантан-4-олу у вигляді комплексу з N-бораном, 1 екв.) і гетероарилгалогеніду (1,1 екв.) у безводному тетрагідрофурані (~0,5 М) прохолоджували до 0°C в атмосфері азоту й обробляли трет-бутоксидом калію в ТГФ (1,0 М; 1 екв.; Aldrich), що додається по краплях. Льодяну баню видаляли і суміші давали нагрітись до кімнатної температури протягом ночі. Після розведення водою, суміш екстрагували хлороформом (3×) і об'єднані екстракти очищували за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, елюювали з використанням градієнта суміші 5-10% MeOH-CHCl<sub>3</sub>, що

містить 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням бажаного продукту.

##### Спосіб С: Кислотне деборування

Суспензію комплексу 1-азаадамантану з N-бораном (1 екв.) в ацетоні (~0,5 М) прохолоджували до 0°C і обробляли 3н розчином HCl (4 екв.). Через 15 хвилин льодяну баню видаляли і суміш перемішували доти, поки борановий комплекс не був цілком витрачений, як показав аналіз ТШХ (боранові комплекси можна візуально відслідковувати за допомогою фарбування основним KMnO<sub>4</sub>). рН розчину потім доводили до рН 10 за допомогою 5н розчину NaOH, екстрагували хлороформом (3×) і сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану речовину очищували або флеш-хроматографією [попередньо наповнені силікагелем картриджі Analogix, 5-50% градієнт суміші гідроксид амоній-метанол-хлороформ (2:20:78) у хлороформі], або за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP 18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, градієнт протягом 22 хвилин 5-95% ацетонітрилу в буфері (0,1М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію)] з одержанням бажаного продукту у формі його вільної основи. (Stotter, P.L.; Friedman, M.D.; Dorsey, G.O.; Shiely, R.W.; Williams, R.F.; Minter, D.E, Heterocycles 1987, 25, 251).

##### Спосіб D: Pd/C-каталізоване деборування

Розчин комплексу 1-азаадамантану з N-бораном у метанолі обробляли за допомогою 10% паладію на вуглєці (~10% мас.; Aldrich) доти, поки вихідна речовина не була цілком витрачена, як показав аналіз ТШХ або ВЕРХ (зазвичай протягом ночі). У деяких випадках, розчин швидко нагрівали до 50°C для прискорення реакції. Каталізатор видаляли за допомогою фільтрації і продукт очищували або флеш-хроматографією [картриджі Analogix, попередньо наповнені силікагелем, 5-50% градієнт суміші гідроксид амоній-метанол-хлороформ (2:20:78) у хлороформі], або за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP 18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, градієнт протягом 22 хвилин 5-95% ацетонітрилу в буфері (0,1М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію)] з одержанням бажаного продукту.

##### Спосіб Е. Поєднання за методом Сузукі

У колбу з мембранною кришкою завантажували азаадамантан, що містить гетероарилгалогенід (1 екв.), гетероарил-боронову кислоту або складний ефір гетероарил-боронової кислоти (2 екв.), карбонат калію (4 екв.) і тетракис(трифенілфосфін)паладій (0) (0,04 екв.; Strem). Колбу закривали, створювали в ній вакуум, продували азотом і завантажували суміш розчинників 1,4-діоксану-води (3:1; ~0,1 М галогеніду), що додається через мембрану. Суміш потім нагрівали до 90°C протягом 3-8 годин. Після завершення реакції суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою, екстракти сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Одержану речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP 18, 5 мкм, 30×100 мм,

швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1М розчин бікарбонату амонію, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію), з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднували, концентрували у вакуумі, розбавляли метанолом або етилацетатом і фільтрували з одержанням бажаного продукту.

Спосіб F. Поєднання за методом Сузукі в безводних умовах

У колбу з мембранною кришкою завантажували гетероарилгалогенід (1 екв.), гетероарилборонову кислоту або складний ефір гетероарилборонової кислоти (2 екв.), карбонат калію (3 екв.), [1,1'-

біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій(II) у вигляді комплексу з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 екв.; Aldrich) і безводний 1,4-діоксан-етанол (1:1; - 0,1 М галогеніду). Суміш продували азотом і нагрівали до 90°C протягом 2 годин. Після охолодження суміш концентрували й очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію), з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднували, концентрували у вакуумі, розбавляли метанолом або етилацетатом і фільтрували з одержанням бажаного продукту у вигляді вільної основи.

Спосіб G. Поєднання за методом Сузукі в умовах мікрохвильового нагрівання

У реакційній трубі для мікрохвильового нагрівання поєднували гетероарилгалогенід (~0,1 ммоль), гетероарил-боронову кислоту або складний ефір гетероарил-боронової кислоти (3 екв.), біс(трифенілфосфін)-паладій(II)хлорид (0,1 екв.; Aldrich) і біфеніл-2-ілдициклогексилфосфан (0,03 екв.; Strem), з наступним додаванням розчинників 1,4-діоксану (1,0 мл), етанолу (1,0 мл) і водного розчину карбонату натрію (1,0 М; 1,0 мл). Трубку герметично закривали і реакційну суміш нагрівали до 150°C при 300 Вт протягом 10 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли 5% розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і екстрагували за допомогою  $\text{CHCl}_3$  (3×). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску й одержану речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію)] з одержанням продукту в формі його вільної основи. Альтернативно, продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ у кислотних умовах [Колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-50% градієнт ацетонітрилу в 0,1% водному розчині ТФОК] з одержанням трифтороцетатної солі.

Спосіб H. Утворення солі

Розчин вільної основи, що перемішується швидко, в етилацетаті-етанолі, етанолі або діокса-

ні обробляли за допомогою або моногідратом пара-толуолсульфонової кислоти (1 екв.; Aldrich; додавали у виді розчину в етилацетаті), або фумарової кислоти (1 екв.; Aldrich; додавали у виді розчину в метанолі), або HCl-діоксану (1-2 екв.; 4 М; Aldrich) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2-16 годин осад збирали фільтруванням, промивали етилацетатом і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Спосіб I: Етерифікація

Розчин 1-азаадамantan-4-олу (або 1-азаадамantan-4-олу у вигляді комплексу з N-бораном, 1 екв.) і трет-бутоксиду калію (1 екв.) у безводному диметилсульфоксиді (~0,5 М) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали гетероарилгалогенід (2,2 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці з картриджем Waters Nova-Pak® HR C18 6 мкм 60 Å Prep-Pak® (40×100 мм) з використанням градієнта 10% → 100% ацетонітрилу в 10 мМ водному розчині ацетату амонію протягом 12 хвилин, при швидкості потоку 70 мл/хвилину, з одержанням бажаної сполуки.

Спосіб J: Кислотне деборування і виділення гідрохлоридної солі

Суспензію комплексу 1-азаадамantanу з N-бораном (1 екв.) в ацетоні (~0,5 М) прохолоджували до 0°C і обробляли 3N розчином HCl (4 екв.). Через 15 хвилин льодяну баню видаляли і суміш перемішували доти, доки борановий комплекс не був цілком витрачений, як показав аналіз ТШХ (боранові комплекси можна візуально відслідковувати за допомогою фарбування основним  $\text{KMnO}_4$ ). Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержана речовина розчиняли в MeOH (~0,1 М) і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш знову концентрували. Залишок розчиняли в мінімальній кількості MeOH, потім розтирали в порошок при повільному додаванні суміші діетиловий ефір/MeOH 9:1 з одержанням бажаного продукту у вигляді порошку. Продукт виділяли за допомогою фільтрації, промивали додатковою кількістю діетилового ефіру і сушили у вакуумній печі протягом ночі.

Спосіб K. Поєднання за методом Сузукі

У колбу з мембранною кришкою завантажували азаадамantan-вмісний гетероарилгалогенід (1 екв.), гетероарил-боронову кислоту або складний ефір гетероарил-боронової кислоти (1,2-2,0 екв.), карбонат цезію (25 екв.) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (0,05 екв.). Колбу закривали, створювали в ній вакуум, продували азотом і завантажували ДМФА (~0,1 М галогеніду), що додається через мембрану. Суміш потім нагрівали до 65°C протягом 18 годин. Після завершення реакції суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою й екстракти сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Одержану речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці з картриджем Waters Nova-Pak® HR C18 6 мкм 60Å Prep-Pak® (40×100 мм) з використанням градієнта 10% → 100% ацетонітрилу в 10 мМ водному

розчині ацетату амонію протягом 12 хвилин, при швидкості потоку 70 мл/хвилину, з одержанням бажаної сполуки.

Спосіб L: Видалення кислото-лабільних захисних груп

Суміш сполуки з кислото-лабільною захисною групою (наприклад, тритил) (1 екв.) в ацетоні (~0,5 М) прохолоджували до 0°C і обробляли 3н розчином HCl (4 екв.). Через 15 хвилин льодяну баню видаляли і суміш перемішували аж до відщиплення захисної групи, як було визначено за допомогою аналізу ТШХ. рН Розчину потім доводили до рН 10 за допомогою 5н розчину NaOH, екстрагували хлороформом (3×) і сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану речовину очищували або за допомогою флеш-хроматографії [попередньо наповнені силікагелем картриджі Analogix, 5-50% градієнт суміші гідроксид амоній-метанол-хлороформ (2:20:78) у хлороформі], або за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP 18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, градієнт протягом 22 хвилин 5-95% ацетонітрилу в буфері (0,1М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію)] з одержанням бажаного продукту у формі його вільної основи.

Приклад 1

(4s)-4-(6-Хлорпіридазин-3-ілоксі)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Приклад 1A

4-(6-Хлорпіридазин-3-ілоксі)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з 1-азаадамantan-4-олу (3:2 суміш діастереомерів; 150 мг, 0,979 ммоль; див. WO 9215579) і 3,6-дихлорпіридазину (182 мг, 1,22 ммоль; Aldrich), згідно зі способом B, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші стереоізомерів: МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=266 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 1B

(4s)-4-(6-Хлорпіридазин-3-ілоксі)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Частина суміші з прикладу 1A (100 мг, 0,38 ммоль) очищували далі за допомогою флеш-хроматографії (25 г силікагель, 2-12% градієнт суміші NH<sub>4</sub>OH-МеОН (1:10) у CHCl<sub>3</sub>) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді окремого стереоізомера: ТШХ R<sub>f</sub>=0,33 [силікагель, NH<sub>4</sub>OH-МеОН-CHCl<sub>3</sub> (1:12:87)].

Приклад 1C

(4r)-4-(6-Хлорпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Частину суміші з прикладу 1A (100 мг, 0,38 ммоль) очищували далі за допомогою флеш-хроматографії (25 г силікагель, 2-12% градієнт суміші NH<sub>4</sub>OH-МеОН (1:10) у CHCl<sub>3</sub>) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді окремого стереоізомера: ТШХ R<sub>f</sub>=0,28 [силікагель, NH<sub>4</sub>OH-МеОН-CHCl<sub>3</sub> (1:12:87)].

Приклад 1D

(4s)-4-(6-Хлорпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 1B (28 мг, 0,075 ммоль) і моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (0016 г, 0,083 ммоль; Aldrich) згідно зі способом H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,65 (с, 1H), 1,82 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,17 (с, 2H), 2,26 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,17 (д, J=12,5 Гц, 4H), 3,31 (д, J=13,9 Гц, 2H), 5,55 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,2 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=226 (M+H)<sup>+</sup>; Аналітично розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>O·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·0,3H<sub>2</sub>O: C, 54,18; H, 5,59; N, 9,84; Знайдено: C, 54,16; H, 5,55; N, 9,22.

Приклад 2

(4r)-4-(6-Хлорпіридазин-3-ілоксі)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 1C (12 мг, 0,045 ммоль) і моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (9,5 мг, 0,049 ммоль; Aldrich) згідно зі способом H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,74 (с, 1H), 2,00-2,23 (м, 6H), 3,02 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,51 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,57 (с, 1H), 7,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=9,2 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=226 (M+H)<sup>+</sup>; Аналітично розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>O·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 54,85; H, 5,52; N, 9,59; Знайдено: C, 54,46; H, 5,42; N, 9,37.

Приклад 3

(4s)-(6-Фенілпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, трифторацетат

Одержували з продукту прикладу 1B (31 мг, 0,11 ммоль) і фенілборонової кислоти (41 мг, 0,34 ммоль; Aldrich) згідно зі способом G, з очищенням за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP 18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-50% градієнт ацетонітрилу в 0,1% водному розчині ТФОК] з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,97 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,22 (с, 1H), 2,41 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,68 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 5,68 (с, 1H), 7,37 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47-7,59 (м, 3H), 7,94-8,01 (м, 2H), 8,12 (д, J=9,2 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=308 (M+H)<sup>+</sup>; Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0,5H<sub>2</sub>O: C, 58,60; H, 5,39; N, 9,76; Знайдено: C, 58,32; H, 4,98; N, 9,62.

Приклад 4

(4r)-4-(6-Фенілпіридазин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 1C (50 мг, 0,19 ммоль) і фенілборонової кислоти (46 мг, 0,37 ммоль; Aldrich) згідно зі способом G, з наступним перетворенням на HCl сіль згідно зі способом H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,10-2,22 (м, 2H), 2,22-2,33 (м, 3H), 2,66 (с, 2H), 3,51 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,87 (д, J=12,5 Гц, 2H), 5,60 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,47-7,60 (м, 3H), 7,92-8,03 (м, 2H), 8,13 (д, J=9,5 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=308 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·0,3H<sub>2</sub>O: C, 65,34; H, 6,52; N, 12,03; Знайдено: C, 65,33; H, 6,47; N, 12,01.

Приклад 5

(4s)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридазин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідрохлорид

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 1В (46 мг, 0,17 ммоль) і 5-індолілборонової кислоти (84 мг, 0,52 ммоль; Maybridge) згідно зі способом G, з наступним перетворенням на дигідрохлорид згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 2,01 (д,  $J=13,4$  Гц, 2Н), 2,25 (с, 1Н), 2,41 (д,  $J=13,4$  Гц, 2Н), 2,71 (с, 2Н), 3,62 (с, 2Н), 3,75 (с, 4Н), 5,63 (с, 1Н), 6,68 (д,  $J=3,1$  Гц, 1Н), 7,44 (д,  $J=3,1$  Гц, 1Н), 7,62-7,69 (м, 1Н), 7,71-7,80 (м, 1Н), 7,90 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,62 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=374$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,4\text{H}_2\text{O} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ : С, 56,74; Н, 6,08; N, 12,60; Знайдено: С, 56,74; Н, 6,05; N, 12,44.

#### Приклад 6

(4r)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридазин-3-ілокси]азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, дигідрохлорид

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 1С (31 мг, 0,11 ммоль) і піддавали поєднанню з 5-індолілбороновою кислотою (55 мг, 0,34 ммоль; Maybridge) згідно зі способом G. Цю речовину перетворювали на дигідрохлорид згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 2,15 (д,  $J=12,5$  Гц, 2Н), 2,25-2,39 (м, 3Н), 2,69 (с, 2Н), 3,55 (д,  $J=11,9$  Гц, 2Н), 3,61 (с, 2Н), 3,89 (д,  $J=12,9$  Гц, 2Н), 5,52 (т,  $J=3,2$  Гц, 1Н), 6,70 (д,  $J=3,1$  Гц, 1Н), 7,46 (д,  $J=3,1$  Гц, 1Н), 7,65-7,78 (м, 2Н), 7,99 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 8,30 (д,  $J=2,0$  Гц, 1Н), 8,72 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=347$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : С, 57,67; Н, 5,99; N, 12,81; Знайдено: С, 57,49; Н, 5,94; N, 12,56.

#### Приклад 7

Біс(трифторацетат) (4s)-4-[6-(1-бензотієн-5-іл)піридазин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декану

Одержували з продукту суміші прикладу 1А (125 мг, 0,470 ммоль) і 2-бензо[*b*]тіофен-5-іл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (171 мг, 0,658 ммоль; Maybridge) згідно зі способом G. Бажаний стереоізомер виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP 18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-50% градієнт ацетонітрилу в 0,1% водному розчині ТФОК] з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,98 (д,  $J=12,5$  Гц, 2Н), 2,23 (с, 1Н), 2,42 (д,  $J=13,6$  Гц, 2Н), 2,69 (с, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,73 (с, 4Н), 5,70 (с, 1Н), 7,39 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 7,50 (д,  $J=5,4$  Гц, 1Н), 7,68 (д,  $J=5,4$  Гц, 1Н), 7,95-8,02 (м, 1Н), 8,03-8,11 (м, 1Н), 8,21 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 8,45 (с, 1Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=364$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1,4\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ : С, 54,65; Н, 4,32; N, 8,03. Знайдено: С, 54,61; Н, 4,09; N, 8,04.

#### Приклад 8

(4r)-4-[6-(1-бензотієн-5-іл)піридазин-3-ілокси]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(трифторацетат)

Розділення стереоізомерів у прикладі 7 за допомогою препаративної ВЕРХ давало вказану в заголовку сполуку:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 2,12-2,34 (м, 5Н), 2,67 (с, 2Н), 3,51 (д,  $J=12,2$  Гц, 2Н), 3,59 (с, 2Н), 3,88 (д,  $J=12,5$  Гц, 2Н), 5,61 (т,

$J=3,4$  Гц, 1Н), 7,38 (д,  $J=9,2$  Гц, 1Н), 7,50 (д,  $J=5,1$  Гц, 1Н), 7,67 (д,  $J=5,4$  Гц, 1Н), 7,96-8,01 (м, 1Н), 8,04-8,09 (м, 1Н), 8,21 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 8,44 (д,  $J=1,4$  Гц, 1Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=364$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1,1\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 56,47; Н, 4,62; N, 8,52; Знайдено: С, 56,56; Н, 4,33; N, 8,54.

#### Приклад 9

(4r)-4-(5-бромпіридин-2-ілокси)азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 9А

1-азаадамantan-4-ол, комплекс із N-бораном

Розчин 1-азаадамantan-4-ону (29 г, 190 ммоль; див. Becker, D.P.; Flynn, D.L. Synthesis 1992, 1080) у безводному тетрагідрофурані (200 мл) прохолоджували на льодяній бані й обробляли за допомогою комплексу боран-ТГФ (1,0 М у ТГФ; 200 мл, 200 ммоль; Aldrich), що додавали по краплях. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш розбавляли метанолом (1000 мл) і ретельно обробляли за допомогою боргідриду натрію (8,8 г, 230 ммоль; Aldrich), підтримуючи внутрішню температуру близько 5-7°C. Суміш перемішували протягом 2 годин і потім льодяну баню видаляли і перемішування продовжували протягом 4 годин. Леткі компоненти видаляли на роторному випарнику і залишок розчиняли в хлороформі (~500 мл) і промивали насиченим водним розчином карбонату натрію. Водний шар екстрагували хлороформом і органічні фази сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Одержану речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 400 г 65×220 мм, 5-95% градієнт етилацетату в гексані протягом 50 хвилин) з одержанням нерозділюваної 3,7:1,0 суміші ізомерів [відповідно до інтеграції сигналів  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ- $\text{D}$ ) при  $\delta 3,96$  (т, основний) і  $\delta 3,82$  (т, другорядний)] (33 г, 200 ммоль; 100% вихід). Плямю продукту можна візуально спостерігати на пластині ТШХ (силікагель) з використанням фарбування  $\text{KMnO}_4$ .

#### Приклад 9В

(4s)-4(4-Хлорбензоілокси)-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

#### Приклад 9С

(4r)-4-(4-

Хлорбензоілокси)азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Розчин продукту прикладу 9А (28 г, 170 ммоль; 3,2:1,0 суміш діастереомерів), 4-хлорбензойної кислоти (28,0 г, 179 ммоль; Aldrich) і 4-диметиламінопіридину (4,2 г, 34 ммоль; Aldrich) у дихлорметані (700 мл) прохолоджували до 0°C і обробляли за допомогою N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлориду (EDAC; 42,0 г, 219 ммоль; Aldrich). Через 1 годину суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Розчин швидко промивали 1М розчином  $\text{HCl}$  (200 мл) потім насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Одержану речовину очищували партіями ~5 г за допомогою флеш-хроматографії (колонка із

силікагелем Analogix 400 г 65×220 мм, 5-55% градієнт етилацетату в гексані протягом 45 хвилин).

Приклад 9B (4s) стереоізомер: ТШХ  $R_f=0,49$  (силікагель, 3:1 гексан-EtOAc).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,76 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 2,06 (с, 1H), 2,16-2,33 (м, 4H), 3,12-3,32 (м, 6H), 5,26 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,45 (дт,  $J=8,7$ , 2,4, 2,1 Гц, 2H), 800 (дт,  $J=8,7$ , 2,4, 2,1 Гц, 2H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=321/323$  (M+H) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BClNO}_2$ : С, 62,88; Н, 6,93; N, 4,58. Знайдено: С, 63,00; Н, 6,80; N, 4,50.

Приклад 9C (4r) стереоізомер: ТШХ  $R_f=0,34$  (силікагель, 3:1 гексан-EtOAc).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,84-2,11 (м, 5H), 2,24 (с, 2H), 3,03 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,46 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 5,16 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,39-7,51 (м, 2H), 7,89-8,05 (м, 2H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=321/323$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BClNO}_2$ : С, 62,88; Н, 6,93; N, 4,58; Знайдено: С, 62,83; Н, 6,95; N, 4,53.

Приклад 9D

(4r)-4-Азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан-4-ол), комплекс із N-бораном

Суспензію продукту прикладу 9C (10,0 г, 32,7 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) обробляли за допомогою 5М розчину гідроксиду натрію (20 мл) і суміш нагрівали до 50°C протягом 4 годин. Суміш розбавляли хлороформом і промивали водою і водяною фазою повторно екстрагували за допомогою додаткової кількості хлороформу. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (40×170 мм колонка із силікагелем Analogix 80 г, 10-95% градієнт етилацетату в гексані) з одержанням продукту:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 0,82-2,02 (ушир.м, 3H), 1,76 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 1,83-1,99 (м, 6H), 2,81 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H), 3,00 (с, 2H), 3,37 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 3,82 (с, 1H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=183$  (M+H) $^+$ .

Приклад 9E

(4r)-4-(5-Бромпіридин-2-ілокі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (500 мг, 2,99 ммоль) і 2-хлор-5-бромпіридину (1,15 г, 5,99 ммоль; Aldrich) згідно зі способом В, з одержанням речовини, що використовували без додаткового очищення: МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=309/311$  (M-BH $_3$ +H) $^+$ .

Приклад 9F

(4r)-4-(5-Бромпіридин-2-ілокі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 9E (732 мг, 2,11 ммоль) згідно зі способом С, з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,73 (с, 1H), 1,95-2,07 (м, 4H), 2,11-2,22 (м, 2H), 2,96 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 3,45 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 5,28 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,80 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J=8,8$ , 2,7 Гц, 1H), 8,17 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=309/311$  (M+H) $^+$ .

Приклад 9G

(4r)-4-(5-бромпіридин-2-ілокі)азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 9F (70 мг, 0,23 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300

МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 2,02-2,14 (м, 2H), 2,16-2,26 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,49 (с, 2H), 3,44 (д,  $J=1,9$  Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,79 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H), 5,31 (т,  $J=3,6$  Гц, 1H), 6,85 (дд,  $J=8,8$ , 0,7 Гц, 1H), 7,19-7,26 (м, 2H), 7,70 (ддд,  $J=8,3$ , 1,9, 1,7 Гц, 2H), 7,84 (дд,  $J=8,6$ , 2,5 Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J=2,7$ , 0,7 Гц, 1H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=309/311$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 52,39, Н, 5,23, N, 5,82. Знайдено: С, 52,29, Н, 5,17, N, 5,73.

Приклад 10

(4s)-4-(5-фенілпіридин-2-ілокі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, паратолуолсульфонат

Приклад 10A

(4s)-4-(1-Азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан-4-ол), комплекс із N-бораном

Суспензію продукту прикладу 9B (25,0 г, 81,8 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) обробляли за допомогою 5 М розчину гідроксиду натрію (50 мл). Через 1 годину суміш нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Велику частину розчинника видаляли за допомогою роторного випарника і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 220 г 65×120 мм, 5-95% градієнт етилацетату в гексані) з одержанням продукту:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 0,87-2,09 (ушир.м, 3H; BH $_3$ ), 1,59 (д,  $J=12$  Гц, 2H), 1,78-1,98 (м, 2H), 2,22 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 2,97-3,18 (м, 6H), 3,96 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=183$  (M+H) $^+$ .

Приклад 10B

(4s)-4-(1-Азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан-4-ол)

Розчин продукту прикладу 10A (1,00 г, 6,00 ммоль) в ацетоні (30 мл) прохолоджували до 0°C і обробляли за допомогою 3н розчину HCl (10 мл). Через 10 хвилин льодяну баню видаляли і суміш перемішували протягом 4 годин. Розчин концентрували досуха на роторному випарнику і піддавали азеотропній перегонці з метанолом (3×). Одержану білу тверду речовину суспендували в EtOAc (25 мл), прохолоджували до 0°C і протягом приблизно 1 хвилини в суміш барботували безводний аміак. Після перемішування протягом додаткових 15 хвилин суміш фільтрували, промивали за допомогою EtOAc і концентрували з одержанням продукту:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,51-1,84 (м, 5H), 2,26 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,99 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,25 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 4,00 (с, 1H). МС (ESI)  $m/z=154$  (M+H) $^+$ .

Приклад 10C

(4s)-4-(5-Бромпіридин-2-ілокі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Одержували з гідрохлоридної солі продукту прикладу 10B (220 мг, 1,16 ммоль) і 2,5-дибромпіридину (550 мг, 2,30 ммоль; Aldrich) з використанням трет-бутоксиду калію в ТГФ (2,4 мл, 2,4 ммоль; 1,0 M; Aldrich), згідно зі способом В: МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=309/311$  (M+H) $^+$ .

Приклад 10D

(4s)-4-(5-Фенілпіридин-2-ілокі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, паратолуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 10C (45 мг, 0,14

ммоль) і фенілборонової кислоти (25 мг, 0,20 ммоль), згідно зі способом F, і перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі H:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,94 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,36 (с, 5H), 2,41 (с, 1H), 2,57 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,70 (с, 4H), 5,47 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,30-7,41 (м, 1H), 7,42-7,51 (м, 2H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,67-7,75 (м, 2H), 8,07 (дд,  $J=8,6$ , 2,5 Гц, 1H), 8,40 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=307$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot 1,3\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 64,81; Н, 6,24; N, 5,19. Знайдено: С, 64,77; Н, 6,30; N, 5,15.

#### Приклад 11

(4r)-4-(5-Фенілпіридин-2-ілоксі)азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 11A

(4r)-4-(5-Фенілпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 9F (496 мг, 1,60 ммоль) і фенілборонової кислоти (480 мг, 3,1 ммоль; Aldrich) згідно зі способом E:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,75 (с, 1H), 2,00-2,25 (м, 6H), 2,98 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 3,51 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 5,33 (с, 1H), 6,90-6,96 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,94 (дд,  $J=8,6$ , 2,5 Гц, 1H), 8,35 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС ( $\text{ESI}$ )  $m/z=307$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 11B

(4r)-4-(5-Фенілпіридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 11 A (277 мг, 0,904 ммоль) згідно зі способом H:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 2,07-2,19 (м, 2H), 2,20-2,31 (м, 3H), 2,36 (с, 5H), 2,56 (с, 2H), 3,49 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,85 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H), 5,38 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=8,1$  Гц, 3H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,58-7,64 (м, 2H), 7,66-7,74 (м, 3H), 8,14 (дд,  $J=8,8$ , 2,7 Гц, 1H), 8,45 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=307$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 67,76; Н, 6,32; N, 5,85. Знайдено: С, 67,70; Н, 6,39; N, 5,74.

#### Приклад 12

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 10C (45 мг, 0,14 ммоль) і 5-індолілборонової кислоти (33 мг, 0,204 ммоль; Maybridge) згідно зі способом G: МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=346$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 13

(4r)-4-[5-(1H-індол-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 9F (45 мг, 0,14 ммоль) і 5-індолілборонової кислоти (33 мг, 0,204 ммоль; Maybridge) згідно зі способом E:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,76-1,86 (м, 2H), 2,26 (с, 2H), 2,39 (д,  $J=11,5$  Гц, 2H), 3,26-3,44 (м, 5H), 5,37 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,61 (т,  $J=2,5$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,48 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,86 (дд,  $J=8,5$ , 2,7 Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=346$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналі-

тично розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O} \cdot 1,6\text{H}_2\text{O}$ : С, 70,79; Н, 6,80; N, 11,26; Знайдено: С, 70,78; Н, 6,44; N, 10,91.

#### Приклад 14

(4r)-4-[5-(Бензотієн-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 14A

(4r)-4-[5-(Бензотієн-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 9F (45 мг, 0,14 ммоль) і 2-бензо[*b*]тіофен-5-іл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (53 мг, 0,204 ммоль; Maybridge) згідно зі способом E: МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=363$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 14B

(4r)-4-[5-(1-бензотієн-5-іл)піридин-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 14A (50 мг, 0,14 ммоль) згідно зі способом H:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,94 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,34-2,46 (м, 5H), 2,58 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,69 (с, 4H), 5,48 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,00 (дд,  $J=8,5$ , 0,7 Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,44 (дд,  $J=5,6$ , 0,8 Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J=8,5$ , 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,98 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,03-8,10 (м, 2H), 8,44 (дд,  $J=2,5$ , 0,8 Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=363$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 65,14; Н, 5,66; N, 5,24. Знайдено: С, 64,78; Н, 5,26; N, 5,18.

#### Приклад 15

(4s)-4-(6-Хлорпіридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 15A

(4s)-4-(6-Хлорпіридин-3-ілоксі)азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Суміш продукту прикладу 10A (1,00 г, 5,99 ммоль), 2-хлор-5-йодпіридину (1,44 м, 6,01 ммоль; Aldrich), йодиду міді(II) (110 мг, 0,60 ммоль; Aldrich), орто-фенантроліну (220 мг, 1,2 ммоль; Aldrich) і карбонату цезію (3,9 г, 12 ммоль; Aldrich) у толуолі (6 мл) нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  при ретельному перемішуванні протягом 3 днів. Чорну суміш прохолоджували до кімнатної температури, розбавляли дихлорметаном і фільтрували через діатомову землю. Неочищена речовина очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 34 г, 5-60% градієнт етилацетату в гексані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,65-1,75 (м, 2H), 1,96 (с, 1H), 2,16-2,27 (м, 4H), 3,14 (с, 2H), 3,16-3,27 (м, 4H), 4,76 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J=8,8$ , 0,7 Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J=8,8$ , 3,1 Гц, 1H), 8,12 (дд,  $J=3,1$ , 0,7 Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=279/281$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 15B

(4s)-4-(6-Хлорпіридин-3-ілоксі)азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 15A (210 мг, 0,60 ммоль) згідно зі способом C:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,67 (с, 1H), 1,83 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 2,04 (с, 2H), 2,31 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H),

3,08-3,18 (м, 4H), 3,22-3,27 (м, 2H), 4,75 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=3,1 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=265/267 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 15C

(4s)-4-(6-Хлорпіридин-3-ілокси)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 15B (40 мг, 0,15 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,90 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,30-2,41 (м, 5H), 2,46 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,57-3,74 (м, 4H), 4,88 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,20-7,25 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,70 (дт, J=8,1, 1,9 Гц, 2H), 8,17 (дд, J=3,1, 0,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=265/267 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>O·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·0,05H<sub>2</sub>O: С, 57,61; Н, 5,78; N, 6,40; Знайдено: С, 57,23; Н, 5,71; N, 6,34.

#### Приклад 16

(4s)-4-(6-Нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 16A

(4s)-4-(6-Нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (419 г, 2,51 ммоль) і 5-фтор-2-нітропіридину (420 мг, 2,9 ммоль; див. заявку на патент США 20040209886) згідно зі способом А: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,68-1,78 (м, 2H), 2,07 (с, 1H), 2,20-2,35 (м, 4H), 3,19-3,34 (м, 6H), 4,74 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 8,26-8,31 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=290 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 16B

(4s)-4-(6-Нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 16A (599 мг, 207 ммоль) згідно зі способом С. Продукт осаджувався з реакційної суміші, таким чином, його збирали за допомогою фільтрації і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,38 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,53 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,61-3,79 (м, 4H), 5,11 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 8,31-8,38 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=276 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 17

(4s)-4-(6-Амінопіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідрохлорид

#### Приклад 17A

(4s)-4-(6-Амінопіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Розчин продукту прикладу 16B (380 мг, 1,2 ммоль) у ТГФ-МеОН (10 мл, 1:1) обробляли за допомогою нікелю Ренея (401 мг, 6,83 ммоль) в атмосфері водню (60 ф/кВ.дюйм = 4,219 кг/см<sup>2</sup>) і суміш нагрівали до 50°C протягом 1 години. Після видалення каталізатора за допомогою фільтрації, продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [Колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М водний розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію), з УФ детекцією при

254 нм]. Фракції, що містять бажану сполуку, поєднували, концентрували в умовах вакууму, розбавляли метанолом і фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,66 (с, 1H), 1,80 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,99 (с, 2H), 2,28-2,39 (м, 2H), 3,01-3,12 (м, 4H), 3,24 (дд, J=14,1, 2,4, 2,2 Гц, 2H), 4,45 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=9,2, 0,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=3,1, 0,7 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=246 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 17B

(4s)-4-(6-Амінопіридин-3-ілокси)азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 17A (81 мг, 0,33 ммоль) і HCl-діоксану (160 мкл, 0,66 ммоль; Aldrich, 4,0 M) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,92 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,19 (с, 1H), 2,34 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,46 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,58-3,74 (м, 4H), 4,77 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=9,5, 0,7 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=3,1, 0,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=246 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O·2HCl·0,5H<sub>2</sub>O: С, 51,38; Н, 6,78; N, 12,84. Знайдено: С, 51,06; Н, 6,47; N, 12,68.

#### Приклад 18

(4r)-4-(6-Нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 18A

(4r)-4-(6-Нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (500 г, 2,99 ммоль) і 5-фтор-2-нітропіридину (500 мг, 3,5 ммоль; див. заявку на патент США 20040209886) згідно зі способом А: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,84-1,95 (м, 2H), 2,01-2,13 (м, 3H), 2,30 (с, 2H), 3,00 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 3,48 (д, J=13,6 Гц, 2H), 4,60 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 8,24-8,30 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=290 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 18B

(4r)-4-(6-Нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 18A (599 мг, 2,07 ммоль) згідно зі способом С: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,76 (с, 1H), 2,00-2,13 (м, 4H), 2,16-2,28 (м, 2H), 2,99 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 3,48 (д, J=12,9 Гц, 2H), 4,96 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 8,25-8,36 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=276 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 18C

(4r)-4-(6-Нітропіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 18B (25 мг, 0,091 ммоль) і моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (17 мг, 0,091 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,07-2,30 (м, 5H), 2,36 (с, 3H), 2,51 (с, 2H), 3,47 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,83 (д, J=12,5 Гц, 2H), 5,01 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 8,31-8,37 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=276 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·



$C_7H_8O_3S \cdot 0,9H_2O$ : С, 54,39; Н, 5,83; N, 9,06; Знайдено: С, 54,32; Н, 5,87; N, 8,97.

#### Приклад 19

(4r)-4-(6-Амінопіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідрохлорид

#### Приклад 19A

(4r)-4-(6-Амінопіридин-3-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Розчин продукту прикладу 18B (322 мг, 1,17 ммоль) у суміші ТГФ-МеОН (10 мл, 1:1) обробляли за допомогою нікелю Ренея (400 мг, 6,82 ммоль) в атмосфері водню (60 ф/кВ.дюйм=4,219 кг/см<sup>2</sup>) і суміш нагрівали до 50°C протягом 1 години. Після видалення каталізатора за допомогою фільтрації продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію), з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажану сполуку, поєднували, концентрували в умовах вакууму, розбавляли метанолом і фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,71 (с, 1H), 1,89-2,01 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 2H), 2,93 (дд, J=12,5, 1,0 Гц, 2H), 3,11 (с, 2H), 3,49 (д, J=12,9 Гц, 2H), 4,45 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=3,1, 0,7 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=246 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 19B

(4r)-4-(6-амінопіридин-3-ілокси)азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 19A (50 мг, 0,20 ммоль) і HCl-діоксану (100 мкл, 0,41 ммоль; Aldrich, 4,0 M) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 2,00-2,12 (м, 2H), 2,16-2,29 (м, 3H), 2,46 (с, 2H), 3,45 (д, J=12,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,81 (д, J=12,2 Гц, 2H), 4,64 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=9,5, 0,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=246 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · 1,1H<sub>2</sub>O: С, 49,74; Н, 6,92; N, 12,43. Знайдено: С, 49,57; Н, 6,75; N, 12,37.

#### Приклад 20

(4s)-4-(5-Бромтіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 20A

(4s)-4-(5-Бромтіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (1,67 г, 10,0 ммоль) і 2,5-дибромтіазолу (2,90 г, 11,9 ммоль; Aldrich) згідно зі способом А: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,69 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,01 (с, 1H), 2,19 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,39 (с, 2H), 3,13-3,25 (м, 6H), 5,19 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=329/331 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 20B

(4s)-4-(5-Бромтіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 20A (3,1 г, 94 ммоль) згідно зі способом С: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,68 (с, 1H), 1,87 (д, J=11,5 Гц,

2H), 2,10-2,31 (м, 4H), 3,04-3,17 (м, 6H), 5,22 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H).

#### Приклад 20C

(4s)-4-(5-Бромтіазол-1-ілокси)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 20B (80 мг, 0,25 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,94 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,28 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,61 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,57-3,74 (м, 4H), 5,37 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H). Аналітично розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>OS · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S · 0,5H<sub>2</sub>O: С, 45,97; Н, 4,87; N, 5,64; Знайдено: С, 45,64; Н, 4,63; N, 5,57.

#### Приклад 21

(4s)-4-(Тіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 21A

(4s)-4-(Тіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Розчин продукту прикладу 20B (93 мг, 0,30 ммоль) в етанолі (3 мл) обробляли за допомогою 10% Pd/C (10 мг; Aldrich) під балоном водню при ретельному перемішуванні протягом 7 годин. Суміш фільтрували для видалення каталізатора, промиваючи метанолом. Сполуку очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP 18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднували і концентрували в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,68 (с, 1H), 1,87 (д, J=11,9 Гц, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,27 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,04-3,17 (м, 6H), 5,16 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=237 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 21B

(4s)-4-(Тіазол-2-ілокси)азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 21A (30 мг, 0,13 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,94 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,31 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,61 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,58-3,74 (м, 4H), 5,33 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=3,7 Гц, 2H), 7,15 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=237 (M+H)<sup>+</sup>; Аналітично розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: С, 55,86; Н, 5,92; N, 6,86. Знайдено: С, 55,48; Н, 5,95; N, 6,84.

#### Приклад 22

(4s)-4-(5-Фенілтіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 22A

(4s)-4-(5-Фенілтіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 20В (100 мг, 0,317 ммоль) і фенілборонової кислоти (80 мг, 0,66 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,70 (с, 1H), 1,89 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,18-2,35 (м, 4H), 3,09-3,19 (м, 4H), 5,22 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,34-7,42 (м, 3H), 7,47-7,53 (м, 2H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=313$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 22В

(4s)-4-(5-Фенілтіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 22 А (85 мг, 0,27 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,28-2,39 (м, 5H), 2,66 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,60-3,76 (м, 4H), 5,38 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=313$  (M+H) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 61,96; Н, 5,82; N, 5,78. Знайдено: С, 61,71; Н, 5,74; N, 5,71.

#### Приклад 23

(4s)-4-(5-(4-Метоксифеніл)-тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 23А

(4s)-4-[5-(4-Метоксифеніл)-тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 20В (100 мг, 0,317 ммоль) і 4-метоксифенілборонової кислоти (100 мг, 0,66 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,69 (с, 1H), 1,89 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,21 (с, 2H), 2,29 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 3,08-3,17 (м, 4H), 3,26-3,29 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 5,18 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 6,91-6,97 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,42 (ддд,  $J=9,3, 2,7, 2,5$  Гц, 2H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=343$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 23В

(4s)-4-[5-(4-Метоксифеніл)-тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 23А (87 мг, 0,25 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,95 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 2,19 (с, 1H), 2,32 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,64 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,59-3,76 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 5,34 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 6,90-6,99 (м, 2H), 7,23 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H), 7,71 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H). МС (ESI)  $m/z=343$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 60,68; Н, 5,88; N, 5,44. Знайдено: С, 60,57; Н, 5,87; N, 5,37.

#### Приклад 24

(4s)-4-[5-(3-Хлорфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 24А

(4s)-4-[5-(3-Хлорфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 20В (100 мг, 0,317 ммоль) і 3-хлорфенілборонової кислоти (100 мг, 0,66 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,69 (с, 1H), 1,89 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 2,18-2,35 (м, 4H), 3,08-3,18

(м, 4H), 3,26-3,29 (м, 2H), 5,24 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,29 (дт,  $J=8,1, 16$  Гц, 1H), 7,36 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,43 (ддд,  $J=7,6, 1,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,54 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H). МС (ESI)  $m/z=347/349$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 24В

(4s)-4-[5-(3-Хлорфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 24А (96 мг, 0,28 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,27-2,39 (м, 5H), 2,66 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,61-3,76 (м, 4H), 5,40 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,31 (дт,  $J=7,8, 1,7$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,44 (дт,  $J=7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,55 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,67-7,75 (м, 2H). МС (ESI)  $m/z=347/349$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : С, 57,45; Н, 5,28; N, 5,36. Знайдено: С, 57,13; Н, 5,31; N, 5,10.

#### Приклад 25

(4s)-4-[5-(3-Хлор-4-метоксифеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 25А

(4s)-4-[5-(3-Хлор-4-метоксифеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 20В (100 мг, 0,317 ммоль) і 3-хлор-4-метоксифенілборонової кислоти (120 мг, 0,63 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,70 (с, 1H), 1,89 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,17-2,35 (м, 4H), 3,09-3,18 (м, 4H), 3,26-3,30 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 5,21 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,40 (дд,  $J=8,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС (ESI)  $m/z=377/379$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 25В

(4s)-4-[5-(3-Хлор-4-метоксифеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 25А (105 мг, 0,278 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,32 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,65 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,60-3,76 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 5,37 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,41 (дд,  $J=8,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H). МС (ESI)  $m/z=377/379$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : С, 56,50; Н, 5,36; N, 5,07. Знайдено: С, 56,15; Н, 5,40; N, 5,02.

#### Приклад 26

(4s)-4-[5-(4-Фторфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, пара-толуолсульфонат

Вільну основу одержували з продукту прикладу 20В (75 мг, 0,24 ммоль) і 4-фторфенілборонової кислоти (73 мг, 0,46 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е і потім перетворювали на сіль з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,91-2,01 (м, 2H), 2,19 (с, 1H), 2,32 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,64 (с, 2H), 3,52-3,77 (м, 6H), 5,38 (с, 1H), 7,14 (д,  $J=24,1$  Гц, 2H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,48-7,58 (м, 2H), 7,70 (д, 8,1 Гц, 2H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=331$ .

Аналітично розраховано для  $C_{18}H_{19}FN_2OS \cdot C_7H_8O_3S$ : С, 59,74; Н, 5,41; N, 5,57. Знайдено: С, 53,36; Н, 5,13; N, 5,50.

#### Приклад 27

(4s)-4-[5-(3,5-Дифторфеніл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Вільну основу одержували з продукту прикладу 20В (75 мг, 0,24 ммоль) і піддавали поєднанню з 3,5-дифторфеніл-бороновою кислотою (75 мг, 0,46 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е, а потім перетворювали на сіль з використанням процедури, описаної в способі Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=15,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,32 (д, J=14,9 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,63 (с, 2H), 3,49-3,76 (м, 6H), 5,41 (с, 1H), 6,79-6,97 (м, 1H), 7,15-7,19 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,71 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=349. Аналітично розраховано для  $C_{18}H_{18}F_2N_2OS \cdot C_7H_8SO_3$ : С, 57,68; Н, 5,03; N, 5,38. Знайдено: С, 55,49; Н, 5,17; N, 5,14.

#### Приклад 28

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 28А

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 20В (110 мг, 0,349 ммоль) і 5-індолілборонової кислоти (140 мг, 0,72 ммоль; Frontier) згідно зі способом Е: МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=352.

#### Приклад 28В

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 28А (72 мг, 0,20 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,29-2,38 (м, 5H), 2,65 (с, 2H), 3,59-3,75 (м, 6H), 5,34 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,46 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,19-7,32 (м, 5H), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,65-7,74 (м, 3H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=352 (M+H)<sup>+</sup>; Аналітично розраховано для  $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0,25H_2O$ : С, 61,40; Н, 5,63; N, 7,96. Знайдено: С, 61,36; Н, 5,64; N, 7,86.

#### Приклад 29

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид

Розчин продукту прикладу 28А (105 мг, 0,30 ммоль) у метанолі (4 мл) обробляли за допомогою 3-хлорпербензойної кислоти (mCPBA; 70-75%; 71,0 мг, 0,30 ммоль; Aldrich) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Одержану речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,70-2,02 (м, 2H), 2,10-2,29 (м, 1H), 2,29-2,47 (м, 1H), 2,58-2,78 (м, 2H), 3,57-3,67 (м, 5H), 5,32 (т, J=3,3 Гц, 1H), 6,46 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м,

2H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,66 (д, J=1,3 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=368 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 30

(4s)-5-4-[2-(1-Азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан-4-ілокси)тіазол-5-іл]-індолін-2-он

Одержували з продукту прикладу 20В (200 мг, 0,63 ммоль) і 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-індолін-2-ону (260 мг, 1,0 ммоль; див. заявку на патент США 20050245531) згідно зі способом Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,52-1,79 (м, 1H), 1,80-2,00 (м, 2H), 2,07-2,43 (м, 4H), 3,00-3,20 (м, 5H), 3,35 (с, 2H), 5,20 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=368 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 31

(4s)-5-4-[2-(1-Азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид-ілокси)тіазол-5-іл]-індолін-2-он

Розчин продукту прикладу 30 (100 мг, 0,27 ммоль) у метанолі (4 мл) обробляли за допомогою 3-хлорпербензойної кислоти (mCPBA; 70-75%; 71,0 мг, 0,30 ммоль; Aldrich) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Одержану речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,71-1,94 (м, 2H), 2,07-2,26 (м, 2H), 2,29-2,45 (м, 1H), 2,58-2,80 (м, 2H), 3,44-3,75 (м, 8H), 5,34 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,3 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=384 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 32

(4s)-4-[5-(2-трифторметил-1H-індол-5-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 20В (100 мг, 0,30 ммоль) і 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-2-(трифторметил)-1H-індолу (197 мг, 0,64 ммоль; патентна заявка США 2005043347) згідно зі способом Е і потім перетворювали в сіль, відповідно до процедури, описаної в способі Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,13 (с, 1H), 2,32 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,60 (с, 2H), 3,48-3,71 (м, 6H), 5,35 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=420 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для  $C_{21}H_{20}F_3N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$ : С, 56,84; Н, 4,77; N, 7,10; Знайдено: С, 55,39; Н, 4,57; N, 7,02.

#### Приклад 33

(4s)-4-[5-(1H-індол-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 20В (110 мг, 0,349 ммоль) і індол-4-боронової кислоти (120 мг, 0,72 ммоль; Frontier) згідно зі способом Е і потім перетворювали на сіль відповідно до процедури,

описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,97 (д,  $J=12,2$  Гц, 2Н), 2,21 (с, 1Н), 2,28-2,44 (м, 5Н), 2,68 (с, 2Н), 3,58 (с, 2Н), 3,62-3,77 (м, 4Н), 5,39 (с, 1Н), 6,71 (дд,  $J=3,4$ , 1,0 Гц, 1Н), 7,09-7,19 (м, 2Н), 7,23 (д,  $J=7,8$  Гц, 2Н), 7,34 (д,  $J=3,1$  Гц, 1Н), 7,37-7,43 (м, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,71 (д,  $J=8,1$  Гц, 2Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=352$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : С, 61,50; Н, 5,62; N, 7,97. Знайдено: С, 61,48; Н, 5,59; N, 7,91.

#### Приклад 34

(4s)-4-[5-(1Н-індол-6-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(паратолуолсульфонат)

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 20В (110 мг, 0,349 ммоль) і індол-6-боронової кислоти (120 мг, 0,72 ммоль; Frontier) згідно зі способом Е і потім перетворювали на сіль відповідно до процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96 (д,  $J=14,2$  Гц, 2Н), 2,21 (с, 1Н), 2,28-2,46 (м, 5Н), 2,66 (с, 2Н), 3,58 (с, 2Н), 3,61-3,77 (м, 4Н), 5,35 (т,  $J=3,2$  Гц, 1Н), 6,45 (дд,  $J=3,1$ , 1,0 Гц, 1Н), 7,12-7,25 (м, 3Н), 7,27 (д,  $J=3,1$  Гц, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 7,45-7,51 (м, 1Н), 7,55 (д,  $J=8,1$  Гц, 1Н), 7,71 (д,  $J=8,1$  Гц, 2Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=352$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : С, 61,50; Н, 5,62; N, 7,97; Знайдено: С, 61,48; Н, 5,59; N, 7,91.

#### Приклад 35

(4s)-4-[5-(1Н-індол-3-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(паратолуолсульфонат)

#### Приклад 35А

(4s)-4-[5-(1-бензолсульфоніл-1Н-індол-3-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 20В (110 мг, 0,349 ммоль) і 1-фенілсульфоніл-1Н-індол-3-ілборонової кислоти (220 мг, 0,72 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е: МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=492$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 35В

(4s)-4-[5-(1Н-індол-3-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(паратолуолсульфонат)

Розчин продукту прикладу 35А (150 мг, 0,31 ммоль) і карбонату калію (100 мг, 0,76 ммоль) у метанолі (3 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Після охолодження розчинник видаляли, залишок розчиняли у воді і суміш екстрагували етилацетатом (3 $\times$ ). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням вільної основи вказаної в заголовку сполуки. Цю речовину перетворювали на сіль згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96 (д,  $J=12,9$  Гц, 2Н), 2,21 (с, 1Н), 2,30-2,40 (м, 5Н), 2,66 (с, 2Н), 3,58 (с, 2Н), 3,62-3,79 (м, 4Н), 5,35 (т,  $J=3,6$  Гц, 1Н), 7,08-7,25 (м, 4Н), 7,29 (с, 1Н), 7,39-7,44 (м, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,67-7,77 (м, 3Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=352$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 61,93; Н, 5,58; N, 8,02; Знайдено: С, 61,56; Н, 5,20; N, 7,77.

#### Приклад 36

(4s)-4-[5-(піридин-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(паратолуолсульфонат)

#### Приклад 36А

(4s)-4-[5-(Піридин-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Одержували з продукту прикладу 20В (100 мг, 0,317 ммоль) і 4-піридилборонової кислоти (100 мг, 0,814 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,70 (с, 1Н), 1,90 (д,  $J=11,9$  Гц, 2Н), 2,19-2,34 (м, 4Н), 3,09-3,19 (м, 4Н), 5,31 (т,  $J=3,2$  Гц, 1Н), 7,53-7,58 (м, 2Н), 7,78 (с, 1Н), 8,46-8,52 (м, 2Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=314$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 36В

(4s)-4-[5-(Піридин-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(паратолуолсульфонат)

Одержували з продукту прикладу 36А (77 мг, 0,24 ммоль) і моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (93 мг, 0,49 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,98 (д,  $J=12,5$  Гц, 2Н), 2,22 (с, 1Н), 2,26-2,39 (м, 8Н), 2,69 (с, 2Н), 3,59 (с, 2Н), 3,63-3,78 (м, 4Н), 5,57 (т,  $J=3,2$  Гц, 1Н), 7,22 (д,  $J=8,5$  Гц, 4Н), 7,67-7,74 (м, 4Н), 8,12-8,17 (м, 2Н), 8,25 (с, 1Н), 8,67-8,73 (м, 2Н). МС ( $\text{ESI}$ )  $m/z=314$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS} \cdot 2\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : С, 56,29; Н, 5,39; N, 6,35; Знайдено: С, 56,03; Н, 5,29; N, 6,12.

#### Приклад 37

(4s)-4-[5-(фуран-2-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(паратолуолсульфонат)

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 20В (101 мг, 0,32 ммоль) і 2-фурилборонової кислоти (53 мг, 0,48 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е і потім перетворювали на сіль відповідно до процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96 (д,  $J=12,5$  Гц, 2Н), 2,19 (с, 1Н), 2,33 (д,  $J=13,6$  Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,64 (с, 2Н), 3,52-3,77 (м, 6Н), 5,36 (с, 1Н), 6,52 (д,  $J=21,0$  Гц, 2Н), 7,22 (д,  $J=8,1$  Гц, 2Н), 7,33 (с, 1Н), 7,51 (д,  $J=1,4$  Гц, 1Н), 7,70 (д,  $J=8,1$  Гц, 2Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=304$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 58,21; Н, 5,52; N, 5,90; Знайдено: С, 55,59; Н, 5,18; N, 5,55.

#### Приклад 38

(4s)-4-[5-(фуран-3-іл)тіазол-2-ілоксі]азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, біс(паратолуолсульфонат)

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 20В (101 мг, 0,32 ммоль) і 3-фурилборонової кислоти (106 мг, 0,99 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е і потім перетворювали на сіль відповідно до процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96 (д,  $J=12,5$  Гц, 2Н), 2,19 (с, 1Н), 2,33 (д,  $J=13,6$  Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,64 (с, 2Н), 3,52-3,77 (м, 6Н), 5,36 (с, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,23 (д,  $J=8,1$  Гц, 3Н), 7,67-7,74 (м, 4Н). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=304$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 58,21; Н, 5,52; N, 5,90; Знайдено: С, 55,77; Н, 4,99; N, 5,57.

## Приклад 39

(4s)-4-[5-(тієн-3-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, біс(пара-толуолсульфонат)

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 20В (110 мг, 0,35 ммоль) і 3-тіофенборонової кислоти (77 мг, 0,60 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е і потім перетворювали на сіль відповідно до процедури, описаної в способі Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=12,5 Гц, 2Н), 2,19 (с, 1Н), 2,32 (д, J=13,9 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,64 (с, 2Н), 3,51-3,78 (м, 6Н), 5,36 (с, 1Н), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,30 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,42-7,52 (м, 2Н), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=320 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 53,74; H, 5,13; N, 8,55; Знайдено: C, 53,51; H, 5,37; N, 10,89.

## Приклад 40

(4s)-4-[5-(піразол-4-іл)тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, біс(пара-толуолсульфонат)

Одержували з продукту прикладу 20В (111 мг, 0,315 ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-третил-1Н-піразолу (272 мг, 0,624 ммоль; JP 2005232071) згідно зі способом Е, з наступним видаленням захисної групи, використовуючи чи процедуру спосіб L, і утворенням солі згідно зі способом Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=12,5 Гц, 2Н), 2,19 (с, 1Н), 2,32 (д, J=13,9 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,64 (с, 2Н), 3,51-3,78 (м, 6Н), 5,36 (с, 1Н), 7,13-7,31 (м, 3Н), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,80 (с, 2Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=304 (M+H).

## Приклад 41

(4s)-4-(5-бром-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

## Приклад 41А

(4s)-4-(5-бром-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (1,3 г, 8,0 ммоль) і 2,5-дибром-1,3,4-тіадіазолу (2,1 г, 8,8 ммоль; одержаного як описано в Yasuda, T.; Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. *Macromolecules* 2005, 38, 1500) згідно зі способом А: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,72 (д, J=1,9 Гц, 2Н), 2,03 (с, 1Н), 2,17 (д, J=12,9 Гц, 2Н), 2,48 (с, 2Н), 3,15-3,26 (м, 6Н), 5,34 (т, J=3,6 Гц, 1Н).

## Приклад 41В

(4s)-4-(5-бром-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 41А (1,35 г, 4,09 ммоль) згідно зі способом С: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,68 (с, 1Н), 1,84-1,95 (м, 2Н), 2,24 (с, 4Н), 3,07-3,17 (м, 4Н), 3,25-3,29 (м, 2Н), 5,34 (т, J=3,1 Гц, 1Н). МС (ESI) m/z=316/318 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 41С

(4s)-4-(5-бром-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 41В (80 мг, 0,25 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300

МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=14,2 Гц, 2Н), 2,19 (с, 1Н), 2,30 (д, J=13,9 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,68 (с, 2Н), 3,57 (с, 2Н), 3,59-3,76 (м, 4Н), 5,47 (т, J=3,4 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 7,66-7,74 (м, 2Н). МС (ESI) m/z=316/318 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 44,26; H, 4,54; N, 8,60. Знайдено: C, 44,35; H, 4,58; N, 8,61.

## Приклад 42

(4s)-4-(1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

## Приклад 42А

(4s)-4-(1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан

Розчин продукту прикладу 41В (100 мг, 0,32 ммоль) в етанолі (3 мл) обробляли за допомогою 10% Pd/C (10 мг; Aldrich) під балоном водню при ретельному перемішуванні протягом 3 днів. Оскільки реакція не доходила до завершення, реакційну суміш фільтрували для видалення каталізатора, промивали етанолом і повторно піддавали реакційним умовам з використанням свіжого Pd/C. Через 6 годин суміш фільтрували і сполуку очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18, 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М водний розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажану речовину, поєднували і концентрували в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,69 (с, 1Н), 1,90 (д, J=13,6 Гц, 2Н), 2,20-2,33 (м, 4Н), 3,07-3,20 (м, 4Н), 5,30 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 8,88 (с, 1Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=238 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 42В

(4s)-4-(1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 42А (38 мг, 0,16 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=12,5 Гц, 2Н), 2,20 (с, 1Н), 2,31 (д, J=13,2 Гц, 2Н), 2,37 (с, 3Н), 2,70 (с, 2Н), 3,58 (с, 2Н), 3,61-3,77 (м, 4Н), 5,46 (т, J=3,2 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 8,94 (с, 1Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=238 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 52,10; H, 5,73; N, 10,13. Знайдено: C, 51,94; H, 5,69; N, 9,76.

## Приклад 43

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.<sup>3,7</sup>]декан

## Приклад 43А

1-азаадамantan-4-ол, комплекс із N-бораном

Розчин азаадамantan-4-олу (29 г, 190 ммоль, див. Becker, D. P.; Flynn, D.L. *Synthesis*, 1992, 1080) у безводному тетрагідрофурані (200 мл) прохолоджували в льодяній бані й обробляли за допомогою комплексу боран-ТГФ (1,0 М у ТГФ; 200 мл, 200 ммоль; Aldrich), що додавали по краплях. Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш розбавляли метанолом (1000 мл) і обережно обробляли за допомогою боргідриду натрію (8,8 г, 230 ммоль; Aldrich), підтримуючи внутрішню

температуру близько 5-7°C. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і потім льодяну баню видаляли і перемішування продовжували протягом 4 годин. Леткі компоненти видаляли на роторному випарнику і залишок розчиняли в хлороформі (~500 мл) і промивали насиченим водним розчином карбонату натрію. Водний шар екстрагували хлороформом і органічні фази сушили над сульфатом магнію. Одержану речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 400 г 65×220 мм, 5-95% градієнт етилацетату в гексані протягом 50 хвилин) з одержанням нерозділюваної суміші ізомерів 3,7:1,0 [відповідно до інтеграції сигналів  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) при  $\delta$  3,96 (т, основний) і  $\delta$  3,82 (т, другорядний)]. Пляма продукту можна візуально спостерігати на пластині ТШХ (силікагель) з використанням фарбування  $\text{KMnO}_4$ .

#### Приклад 43B

(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-іловий ефір 4-хлорбензойної кислоти, комплекс із N-бораном

#### Приклад 43C

(4r)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-іловий ефір 4-хлорбензойної кислоти, комплекс із N-бораном

Розчин комплексу 1-азаадамantan-4-олу з N-бораном (28 г, 170 ммоль; 3,2:1,0 суміш діастереомерів), 4-хлорбензойної кислоти (28,0 г, 179 ммоль; Aldrich) і 4-диметиламінопіридину (4,2 г, 34 ммоль; Aldrich) у дихлорметані (700 мл) проохолоджували до 0°C і обробляли за допомогою N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлориду (42,0 г, 219 ммоль; Aldrich). Через 1 годину реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Розчин швидко промивали 1M розчином  $\text{HCl}$  (200 мл), потім насиченим розчином бікарбонату натрію і сушили над сульфатом магнію. Одержану речовину очищували партіями по ~5 г за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 400 г 65×220 мм, 5-55% градієнт етилацетату в гексані протягом 45 хвилин).

Приклад 43B: Основний (4s) ізомер: ТШХ  $R_f=0,49$  (силікагель, 3:1 гексан-EtOAc).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,76 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 2,06 (с, 1H), 2,16-2,33 (м, 4H), 3,12-3,32 (м, 6H), 5,26 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,45 (дт,  $J=8,7$ , 2,4, 2,1 Гц, 2H), 8,00 (дт,  $J=8,7$ , 2,4, 2,1 Гц, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e=321/323$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Аналітично розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BClNO}_2$ : С, 62,88, Н, 6,93, N, 4,58; Знайдено: С, 63,00, Н, 6,80, N, 4,50.

Приклад 43C: другорядний (4r) ізомер: ТШХ  $R_f=0,34$  (силікагель, 3:1 гексан-EtOAc).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,84-2,11 (м, 5H), 2,24 (с, 2H), 3,0,3 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,46 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 5,16 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,39-7,51 (м, 2H), 7,89-8,05 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e=321/323$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Аналітично розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BClNO}_2$ : С, 62,88, Н, 6,93, N, 4,58; Знайдено: С, 62,83; Н, 6,95, N, 4,53.

#### Приклад 43D

(4s)-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-ол, комплекс із N-бораном

Суспензію комплексу (4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілового ефіру 4-

хлорбензойної кислоти з N-бораном (приклад 43B, 25,0 г, 81,8 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) обробляли за допомогою 5 M розчину гідроксиду натрію (50 мл). Через 1 годину реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Велику частину розчинника видаляли за допомогою роторного випарника і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 220 г 65×120 мм, 5-95% градієнт етилацетату в гексані) з одержанням вказаного в заголовку продукту:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 0,87-2,09 (ушир.м, 3H;  $\text{BH}_3$ ), 1,59 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,78-1,98 (м, 2H), 2,22 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 2,97-3,18 (м, 6H), 3,96 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=m/e$  183 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Приклад 43E

2-Хлор-5-феніл-[1,3,4]тіадіазол

Суспензію, що перемішується, 2-аміно-5-феніл-[1,3,4]тіадіазолу (645 г, 36,4 ммоль; Aldrich) і міді (230 мг, 3,6 ммоль; Aldrich) у хлористоводневій кислоті (36 мл, 12 M) і льодяній оцтовій кислоті (180 мл) проохолоджували до 0°C і обробляли за допомогою розчину нітриту натрію (2,64 г, 38,2 ммоль; Aldrich) у воді (12 мл), що додавали по краплях протягом 40 хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин суміш виливали в льодяну воду. Водний розчин екстрагували хлороформом (3×) і об'єднані екстракти промивали послідовно 5% розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Неочищену речовину фільтрували через коротку пробку із силікагелю з використанням хлороформу з одержанням вказаного в заголовку продукту:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 7,46-7,55 (м, 3H), 7,85-7,93 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  197/199 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Приклад 43F

(4s)-4-(5-феніл-[1,3,4]тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Розчин комплексу (4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-олу з N-бораном (приклад 43D, 2,31 г, 13,8 ммоль) і 2-хлор-5-феніл-[1,3,4]тіадіазолу (приклад 43E, 2,78 г, 14,1 ммоль) у безводному ДМФА (20 мл) проохолоджували до 0°C і обробляли за допомогою гідриду натрію (500 мг, 20,8 ммоль; Aldrich, 95%). Спостерігали інтенсивне виділення пухирців, і розчин ставав оранжовим. Через 15 хвилин охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і перемішували протягом ночі. Одержаний осад збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаного в заголовку продукту:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,73 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 2,04 (с, 1H), 2,22 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 2,54 (с, 2H), 3,17-3,28 (м, 6H), 5,38 (т,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,42-7,51 (м, 3H), 7,77-7,87 (м, 2H). МС (+ESI)  $m/e$  328 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Приклад 43G

(4s)-4-(5-феніл-[1,3,4]тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан (A-913958.0)

Суспензію комплексу (4s)-4-(5-феніл-[1,3,4]тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану з N-бораном (прик-

лад 43F, 580 мг, 1,77 ммоль) в ацетоні (18 мл) прохолоджували до 0°C і обробляли за допомогою 3н розчину HCl (6 мл). Суспензія повільно ставала прозорою, і потім починалося Утворення осаду. Через 20 хвилин льодяну баню видаляли і суміш перемішували протягом 2 годин. Розчин потім підлужнювали за допомогою 5н розчину NaOH до pH 10, екстрагували хлороформом (3×) і сушили над безводним сульфатом магнію. Одержану речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії [колонка із силікагелем Analogix 34 г 25 мм, 5-50% градієнт суміші гідроксид амонію-метанол-хлороформ (2:20:78) у хлороформі]. Одержану речовину піддавали подальшому очищенню за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М амонійбікарбонат, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажану речовину (тільки центр піка), поєднували і концентрували з одержанням вказаного в заголовку продукту: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,71 (с, 1H), 1,92 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,29 (с, 4H), 3,10-3,21 (м, 4H), 3,30-3,38 (м, 2H), 5,35 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,46-7,54 (м, 3H), 7,80-7,89 (м, 2H). МС (+ESI) m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 65,15; H, 6,11; N, 13,41. Знайдено: C, 64,94; H, 6,10; N, 13,41.

#### Приклад 44

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-оксид

Розчин продукту прикладу 43В (50 мг, 0,16 ммоль) у метанолі (3 мл) прохолоджували до 0°C і обробляли за допомогою 3-хлорпербензойної кислоти (70-75%; 39 мг, 0,16 ммоль; Aldrich). Через 30 хвилин льодяну баню видаляли і перемішування продовжували протягом ночі. Суміш концентрували і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 15 г, 5-50% градієнт суміші гідроксид амонію-метанол-хлороформ (2:20:78) у хлороформі) з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,85 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,20 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,37 (с, 1H), 2,77 (с, 2H), 3,50-3,59 (м, 4H), 3,63-3,72 (м, 2H), 5,49 (т, J=3,6 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,82-7,88 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=330 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 45

(4r)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, фумарат

#### Приклад 45A

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (500 мг, 2,99 ммоль) і 2-хлор-5-феніл-1,3,4-тіадіазолу (600 мг, 3,05 ммоль; WO2003094831) згідно зі способом А: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,87-2,08 (м, 5H), 2,51 (с, 2H), 3,00 (дд, J=13,4, 1,2 Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,46 (д, J=13,6 Гц, 2H), 5,31 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,43-7,49 (м, 3H), 7,80-7,85 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=328 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 45B

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 45A (960 мг, 2,90 ммоль) згідно зі способом С: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,76 (с, 1H), 2,06 (д, J=11,9 Гц, 2H), 2,17-2,29 (м, 4H), 3,04 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,45 (д, J=13,6 Гц, 2H), 5,37 (с, 1H), 7,47-7,53 (м, 3H), 7,81-7,88 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=314 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 45C

(4r)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, фумарат

Одержували з продукту прикладу 45B (860 мг, 2,74 ммоль) і фумарової кислоти (318 мг, 2,74 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 2,06-2,32 (м, 5H), 2,70 (с, 2H), 3,49 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,80 (д, J=12,2 Гц, 2H), 5,42 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,69 (с, 2H), 7,49-7,55 (м, 3H), 7,82-7,88 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=314 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 58,73; H, 5,40; N, 9,78; Знайдено: C, 58,79; H, 5,52; N, 9,70.

#### Приклад 46

(4s)-4-[5-(4-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 46A

(4s)-4-[5-(4-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (254 мг, 1,5 ммоль) і 2-бром-5-(4-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазолу (402 мг, 1,5 ммоль; WO 2003044020) згідно зі способом А: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,26 (с, 1H), 1,74 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 2,22 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,54 (с, 2H), 3,17-3,33 (м, 6H), 5,33-5,47 (м, 1H), 7,08-7,24 (м, 2H), 7,76-7,96 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=346 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 46B

(4s)-4-[5-(4-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Продукту прикладу 46A (204 мг, 0,59 ммоль) піддавали процедурі зняття захисту згідно зі способом С і перетворювали в паратолуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D4) δ м.ч. 1,99 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,32 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 3,52-3,81 (м, 6H), 5,52 (с, 1H), 7,19-7,32 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,85-7,95 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=332 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>OS·C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: C, 57,24; H, 5,20; N, 8,34; Знайдено: C, 56,08; H, 5,16; N, 8,31.

#### Приклад 47

(4r)-4-[5-(4-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

#### Приклад 47A

(4r)-4-[5-(4-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (203 мг, 1,22 ммоль) і 2-бром-5-(4-фторфеніл)-1,3,4-

тіадіазолу (316 мг, 1,22 ммоль; див. WO 2003044020) згідно зі способом А:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,70 (с, 1H), 1,96-2,08 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 4H), 3,01 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,49 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 7,08-7,19 (м, 2H), 7,75-7,87 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=346$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 47В

(4r)-4-[5-(4-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Продукту прикладу 47А (204 мг, 0,59 ммоль) піддавали процедурі зняття захисту згідно зі способом С і перетворювали на пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 2,05-2,32 (м, 5H), 2,36 (с, 3H), 2,71 (с, 2H), 3,42-3,63 (м, 4H), 3,81 (д, 12,5 Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 7,18-7,32 (м, 4H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,90 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=332$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 57,21; Н, 5,20; N, 8,34; Знайдено: С, 55,19; Н, 5,40; N, 8,02.

#### Приклад 48

(4s)-4-[5-(3-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 48А

2-бром-5-(3-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол

Суспензію броміду, що перемішується інтенсивно, міді (II) (1,37 г, 0,615 ммоль; Acros) і амільнітрилу (1,20 г, 10,2 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) обробляли за допомогою 5-(3-фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іламіну (1,00 г, 0,512 ммоль; Aldrich), що додавали по порціях. Суміш перемішували протягом ночі, гасили насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували простим ефіром (2 $\times$ ). Об'єднані органічні фази сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, концентрували і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 12 г, 5-85% градієнт етилацетату в гексані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 7,29-7,38 (м, 1H), 7,57 (тд, J=8,1, 5,8 Гц, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H). МС (+ESI)  $m/z=259/261$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 48В

(4s)-4-[5-(3-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (257 мг, 1,5 ммоль) і продукту прикладу 48А (398 мг, 1,5 ммоль) згідно зі способом А:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,26 (с, 1H), 1,74 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 2,22 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,54 (с, 2H), 3,17-3,33 (м, 6H), 5,33-5,47 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 1H), 7,37-7,53 (м, 1H), 7,54-7,70 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=346$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 48С

(4s)-4-[5-(3-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Продукт прикладу 48В (245 мг, 0,71 ммоль) піддавали процедурі зняття захисту згідно зі способом С і перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі Н:

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,99 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,32 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 3,52-3,81 (м, 6H), 5,52 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,49-7,58 (м, 1H), 7,62-7,73 (м, 4H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=332$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 57,24; Н, 5,20; N, 8,34; Знайдено: С, 56,97; Н, 4,90; N, 8,22.

#### Приклад 49

(4r)-4-(5-фтореніл-[1,3,4]тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 49А

(4r)-4-[5-(3-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (203 мг, 1,38 ммоль) і продукту прикладу 48А (398 мг, 1,5 ммоль) згідно зі способом А:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,70 (с, 1H), 1,96-2,08 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 4H), 3,01 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,49 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 7,08-7,19 (м, 2H), 7,75-7,87 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=346$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 49В

(4r)-4-[5-(3-Фторфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Продукт прикладу 49А (245 мг, 0,71 ммоль) піддавали процедурі зняття захисту згідно зі способом С і перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 2,05-2,32 (м, 5H), 2,36 (с, 3H), 2,71 (с, 2H), 3,42-3,63 (м, 4H), 3,81 (д, J=12,5 Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 7,18-7,32 (м, 4H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,90 (дд, J=8,9, 5,3 Гц, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=332$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 57,21; Н, 5,20; N, 8,34; Знайдено: С, 55,19; Н, 5,40; N, 8,02.

#### Приклад 50

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 50А

(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (131 мг, 0,785 ммоль) і 2-бром-5-(1H-індол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолу (200 мг, 0,714 ммоль; див. WO 2003044020) згідно зі способом В, з очищенням за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 80 г 40 $\times$ 120 мм, 5-95% градієнт етилацетату в гексані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,73 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 2,24 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,55 (с, 2H), 3,18-3,27 (м, 6H), 5,36 (т, J=3,6 Гц, 1H), 6,64 (ддд, J=3,4, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=3,2, 2,5 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J=8,6, 0,8, 0,7 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,04-8,07 (м, 1H), 8,35 (с, 1H). МС (+ESI)  $m/z=353$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 50В



(4s)-4-[5-(1H-індол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 50A (140 мг, 0,38 ммоль) згідно зі способом D і потім перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,22 (с, 1H), 2,29-2,40 (м, 5H), 2,73 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,63-3,79 (м, 4H), 5,47 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 7,19-7,27 (м, 2H), 7,34 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=8,6, 0,8, 0,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=8,3, 2,0, 1,9 Гц, 2H), 8,04 (дд, J=1,7, 0,7 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=353 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,12; H, 5,42; N, 10,61; Знайдено: C, 58,77; H, 5,11; N, 10,35.

#### Приклад 51

(4s)-4-[5-(1H-індол-6-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 51A

(4s)-4-[5-(1H-індол-6-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 41B (100 мг, 0,316 ммоль) і індол-6-боронової кислоти (102 мг, 0,632 ммоль; Frontier) згідно зі способом F: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,71 (с, 1H), 1,92 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,26-2,37 (м, 5H), 3,12-3,22 (м, 5H), 5,33 (т, J=3,1 Гц, 1H), 6,52 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,87-7,92 (м, 1H). МС (+ESI) m/z=353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 51B

(4s)-4-[5-(1H-індол-6-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 51A (18 мг, 0,052 ммоль) згідно зі способом H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,99 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,22 (с, 1H), 2,30-2,41 (м, 5H), 2,73 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,64-3,78 (м, 4H), 5,49 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,40 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=8,3, 2,0, 1,9 Гц, 2H), 7,89-7,92 (м, 1H). МС (+ESI) m/z=353 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·1,5H<sub>2</sub>O: C, 56,61; H, 5,66; N, 10,16; Знайдено: C, 56,65; H, 5,49; N, 9,89.

#### Приклад 52

(4s)-4-[5-(1H-індол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 41B (190 мг, 0,60 ммоль) і індол-4-боронової кислоти (192 мг, 1,19 ммоль; Frontier) згідно зі способом F і перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,19 (с, 1H), 2,33 (д, J=13,5 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,64 (с, 2H), 3,52-3,77 (м, 6H), 5,36 (с, 1H), 7,04 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,17-7,27 (м, 3H), 7,43 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 1H),

7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=354 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,92; H, 5,38; N, 10,68; Знайдено: C, 56,90; H, 5,11; N, 10,13.

#### Приклад 53

(4s)-4-[5-(бензотієн-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 41B (193 мг, 0,60 ммоль) і 2-(бензо[б]тіофен-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (317 мг, 0,74 ммоль; Maybridge) згідно зі способом F і перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,19 (с, 1H), 2,33 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,64 (с, 2H), 3,52-3,77 (м, 6H), 5,36 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,67-7,75 (м, 3H), 7,85 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=370 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 57,65; H, 5,02; N, 7,76; Знайдено: C, 56,45; H, 4,59; N, 7,45.

#### Приклад 54

(4s)-4-[5-(піразол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, біс(пара-толуолсульфонат)

#### Приклад 54A

(4s)-4-[5-(1-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 41B (120 мг, 0,38 ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-триметил-1H-піразолу (335 мг, 0,77 ммоль; JP 2005232071) згідно зі способом F: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,70 (с, 1H), 1,96-2,08 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 4H), 3,01 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,49 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 7,16 (дд, J=6,8, 3,0 Гц, 6H), 7,29-7,38 (м, 9H), 7,87 (с, 1H), 7,95 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=546 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 54B

(4s)-4-[5-(піразол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, біс(пара-толуолсульфонат)

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 54A (100 мг, 0,18 ммоль) згідно зі способом L і потім перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,99 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,32 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 3,52-3,81 (м, 6H), 5,52 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 2H), 8,09 (ушир.с, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=304 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 53,03; H, 5,30; N, 14,73; Знайдено: C, 52,48; H, 5,03; N, 14,46.

#### Приклад 55

(4s)-4-(5-фенокси-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 55A

2-бром-5-фенокси-1,3,4-тіадіазол

Розчин 2,5-дибром-1,3,4-тіадіазолу (1,00 г, 4,10 ммоль; одержаного, як описано в Yasuda, T.;

Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T, *Macromolecules* 2005, 38, 1500) і фенолу (188 мг, 2,00 ммоль; Aldrich) у безводному тетрагідрофурані (4 мл) обробляли за допомогою карбонату цезію (2,0 г, 6,0 ммоль) і нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш прохолоджували до кімнатної температури, розбавляли хлороформом, фільтрували через целіт і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (колонка із силікагелем Analogix 40×120 мм 80 г, хлороформ) з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 7,28-7,35 (м, 3H), 7,41-7,49 (м, 2H). МС (+ESI)  $m/z=257/259$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 55B

(4s)-4-(5-феноксид-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Сполука продукту прикладу 10A (100 мг, 0,599 ммоль) і продукту прикладу 55A (180 мг, 0,700 ммоль) обробляли згідно зі способом А і одержаний продукт перетворювали на вказану у заголовку сполуку, використовуючи процедури, описані в способі С, з наступним використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,95 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,29 (д, J=13,9 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,66 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,58-3,74 (м, 4H), 5,41 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,19-7,26 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 3H), 7,43-7,51 (м, 2H), 7,68-7,73 (м, 2H). МС (+ESI)  $m/z=330$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ :  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ ·0,5H<sub>2</sub>O: С, 56,45; Н, 5,53; N, 8,23; Знайдено: С, 56,11; Н, 5,38; N, 8,02.

#### Приклад 56

(4s)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 56A

(4s)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (515 мг, 3,1 ммоль) і 2-бром-5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазолу (682 мг, 3,1 ммоль; див. JP 58140084) згідно зі способом А:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,26 (с, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,74 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 2,22 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,54 (с, 2H), 3,17-3,33 (м, 6H), 5,33-5,47 (м, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=308$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 56B

(4s)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 56A (929 мг, 3,02 ммоль) згідно зі способом С і потім перетворювали на пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,42 (с, 9H) 1,99 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,32 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 3,52-3,81 (м, 6H), 5,52 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=294$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: С, 56,75; Н, 6,71; N, 9,02. Знайдено: С, 56,62; Н, 6,81; N, 8,98.

#### Приклад 57

(4s)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 57A

(4r)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (200 мг, 1,2 ммоль) і 2-бром-5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазолу (270 мг, 1,2 ммоль; див. JP 58140084) згідно зі способом А:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,42 (з, 9H), 1,70 (з, 1H), 1,96-2,08 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 4H), 3,01 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,49 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=308$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 57B

(4r)-4-(5-трет-бутил-1,3,4-тіадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 57A (106 мг, 0,34 ммоль) згідно зі способом С і потім перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,42 (с, 9H), 2,05-2,32 (м, 5H), 2,36 (с, 3H), 2,71 (с, 2H), 3,42-3,63 (м, 4H), 3,81 (д, J=12,5 Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=294$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: С, 56,75; Н, 6,71; N, 9,02. Знайдено: С, 54,04; Н, 6,43; N, 8,41.

#### Приклад 58

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 58A

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (100 мг, 0,599 ммоль) і 2-бром-5-феніл-1,3,4-оксадіазолу (148 мг, 0,658 ммоль; Vachl, P.; Toth, L. M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7157) згідно зі способом А, з наступним перетворенням на вільний амін з використанням процедури, описаної в способі С:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,71 (с, 1H), 1,94 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,25-2,37 (м, 4H), 3,09-3,21 (м, 4H), 5,25 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,49-7,59 (м, 3H), 7,90-7,99 (м, 2H). МС (+ESI)  $m/z=298$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 58B

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 58A (77 мг, 1,77 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 2,00 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,30-2,41 (м, 5H), 2,73 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,63-3,80 (м, 4H), 5,36 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,51-7,63 (м, 3H), 7,67-7,74 (м, 2H), 7,92-7,99 (м, 2H). МС (+ESI)  $m/z=298$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 59

(4r)-4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 59A

(4r)-4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (100 мг, 0,599 ммоль) і 2-бром-5-феніл-1,3,4-оксадіазолу (148 мг, 0,658 ммоль; Vachl, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157) згідно зі способом А, з наступним перетворенням на вільний амін з використанням процедури, описаної в способі С: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,76 (с, 1H), 2,05 (д, J=11,9 Гц, 2H), 2,19-2,30 (м, 4H), 3,05 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,17 (с, 2H), 3,46 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,27 (с, 1H), 7,49-7,59 (м, 3H), 7,91-7,97 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=298 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 59B

(4r)-4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 59A (45 мг, 0,15 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,05-2,17 (м, 2H), 2,21-2,34 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 3,53 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,82 (д, J=12,5 Гц, 2H), 5,27 (т, J=3,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,50-7,63 (м, 3H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,90-7,98 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=298 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: С, 61,39; Н, 5,80; N, 8,95. Знайдено: С, 61,11; Н, 5,83; N, 8,91.

Приклад 60

(4s)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Приклад 60A

(4s)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (100 мг, 0,599 ммоль) і 2-хлорбензотіазолу (102 мг, 0,599 ммоль; Aldrich) згідно зі способом А: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,71 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,00-2,07 (м, 1H), 2,25 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,50 (с, 2H), 3,18-3,35 (м, 6H), 5,43 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,21-7,28 (м, 1H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,63-7,68 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=301 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 60B

(4s)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 60A (180 мг, 0,60 ммоль) згідно зі способом С: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,70 (с, 1H), 1,86-1,95 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 4H), 3,13-3,22 (м, 4H), 5,43 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,7, 12 Гц, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H). МС (+ESI) m/z=287 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 60C

(4s)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 60B (131 мг, 0,457 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,97 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,28-2,39 (м, 5H), 2,71 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,64-3,78 (м, 4H), 5,57 (т, J=3,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,28 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=7,6, 14 Гц, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,71 (дт,

J=8,4, 1,9 Гц, 2H), 7,74-7,78 (м, 1H). МС (+ESI) m/z=287 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: С, 59,77; Н, 5,76; N, 6,06; Знайдено: С, 59,63; Н, 5,81; N, 5,76.

Приклад 61

(4r)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Приклад 61A

(4r)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (100 мг, 0,599 ммоль) і 2-хлорбензотіазолу (102 мг, 0,599 ммоль; Aldrich) згідно зі способом А: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,90-2,09 (м, 5H), 2,46 (с, 2H), 2,99 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,48 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,33 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,33-7,41 (м, 1H), 7,62-7,69 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=287 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 61B

(4r)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 61A (180 мг, 0,60 ммоль) згідно зі способом С: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,72-1,80 (м, 1H), 2,02-2,14 (м, 2H), 2,15-2,29 (м, 4H), 3,03 (дд, J=13,1, 1,2 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,46 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,41-5,48 (м, 1H), 7,25 (тд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=8,1, 0,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=287 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 61C

(4r)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 61B (123 мг, 0,429 ммоль) згідно зі способом Н: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,07-2,19 (м, 2H), 2,20-2,31 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,69 (с, 2H), 3,50 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,80 (д, J=12,5 Гц, 2H), 5,49 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,28 (тд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,63-7,79 (м, 4H). МС (+ESI) m/z=287 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: С, 60,24; Н, 5,71; N, 6,11. Знайдено: С, 60,36; Н, 5,73; N, 6,18.

Приклад 62

(4s)-4-(6-хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, паратолуолсульфонат

Приклад 62A

(4s)-4-(6-хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (102 мг, 0,610 ммоль) і 2,6-дихлорбензотіазолу (122 мг, 0,599 ммоль; Aldrich) згідно зі способом А: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,72 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,04 (с, 1H), 2,24 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,48 (с, 2H), 3,17-3,34 (м, 6H), 5,41 (т, J=3,6 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=335/337 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 62B

(4s)-4-(6-Хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 62A (184 мг, 0,55 ммоль) згідно зі способом С:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,65 (с, 1H), 1,79-1,89 (м, 2H), 2,19-2,35 (м, 4H), 3,12-3,22 (м, 4H), 3,27-3,36 (м, 2H), 5,43 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H).

#### Приклад 62C

(4s)-4-(6-Хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 62B (138 мг, 0,430 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,97 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,27-2,39 (м, 5H), 2,71 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,63-3,78 (м, 4H), 5,58 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,82 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=321/323 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>OS·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: С, 56,03; Н, 5,11; N, 5,68. Знайдено: С, 56,12; Н, 5,14; N, 5,65.

#### Приклад 63

(4r)-4-(6-Хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 63A

(4r)-4-(6-Хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (102 мг, 0,610 ммоль) і 2,6-дихлорбензотіазолу (122 мг, 0,599 ммоль; Aldrich) згідно зі способом А:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,88-2,10 (м, 5H), 2,45 (с, 2H), 2,99 (дд, J=13,2, 1,4 Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,46 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,31 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=321/323 (M+H-BH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Приклад 63B

(4r)-4-(6-Хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 63A (190 мг, 0,57 ммоль) згідно зі способом С:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,67-1,78 (м, 2H), 1,98-2,23 (м, 5H), 3,00 (дд, J=13,2, 1,0 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,51 (д, J=13,2 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=321/323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 63C

(4r)-4-(6-Хлорбензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 63B (152 мг, 0,474 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 2,07-2,19 (м, 2H), 2,20-2,31 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,68 (с, 2H), 3,50 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,79 (д, J=12,5 Гц, 2H), 5,50 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=8,3, 2,0, 1,9 Гц, 2H), 7,81 (д, J=2,4 Гц, 1H). МС (+ESI) m/z=321/323 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>OS·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·0,4H<sub>2</sub>O: С, 55,22; Н, 5,20; N, 5,60; Знайдено: С, 55,00; Н, 5,19; N, 5,64.

#### Приклад 64

(4s)-4-(Бензоксазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

#### Приклад 64A

(4s)-4-(Бензоксазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (103 мг, 0,616 ммоль) і 2-хлорбензоксазолу (100 мг, 0,86 ммоль; Aldrich) згідно зі способом А:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,74 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,06 (с, 1H), 2,27 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,50 (с, 2H), 3,19-3,34 (м, 6H), 5,29 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,17-7,30 (м, 2H), 7,35-7,40 (м, 1H), 7,48 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H).

#### Приклад 64B

(4s)-4-(Бензоксазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 64A (141 мг, 0,496 ммоль) згідно зі способом D:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,71 (с, 1H), 1,87-1,98 (м, 2H), 2,23-2,36 (м, 4H), 3,11-3,22 (м, 4H), 3,32-3,39 (м, 2H), 5,32 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,17-7,31 (м, 2H), 7,39-7,46 (м, 2H). МС (+ESI) m/z=271 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 64C

(4s)-4-(Бензотіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, пара-толуолсульфонат

Одержували з продукту прикладу 64B (124 мг, 0,459 ммоль) і моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти (87 мг, 0,46 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 2,00 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,29-2,41 (м, 5H), 2,72 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,63-3,80 (м, 4H), 5,43 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,18-7,34 (м, 4H), 7,45 (дд, J=7,5, 1,4 Гц, 2H), 7,71 (ддд, J=8,3, 2,0, 1,9 Гц, 2H). МС (+ESI) m/z=271 (M+H)<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·H<sub>2</sub>O: С, 59,98; Н, 6,13; N, 6,08. Знайдено: С, 59,77; Н, 6,18; N, 6,33.

#### Приклад 65

(4s)-4-N-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амінгідрохлорид

#### Приклад 65A

(4s)-4-N-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін

#### Приклад 65B

(4r)-4-N-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін

Розчин 1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-ону (1,51 г, 10 ммоль; див. Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080) у HOAc (50 мл) обробляли за допомогою 3-аміно-6-хлорпіридину (1,90 г, 15 ммоль; Aldrich), безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (18,5 м, 0,13 моль; Aldrich) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4,22 г, 20 ммоль; Aldrich) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Після завершення реакції тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок обережно підлужнювали за допомогою насиченого водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH 10), екстрагували за допомогою CHCl<sub>3</sub> (3×100 мл) і об'єднані екстракти очищували за допомогою флеш-хроматографії [силікагель, гідроксид амонію-метанол-хлороформ

(2:10:90)] з одержанням вказаних у заголовках сполук:

Приклад 65A (4s) стереоізомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,74-1,94 (м, 4H), 1,97-2,10 (м, 2H), 2,18-2,43 (м, 2H), 3,23-3,28 (м, 2H), 3,33-3,45 (м, 4H), 3,78 (с, 1H), 6,84-7,36 (м, 2H), 7,69-7,94 (м, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=264/266$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 65B (4r) стереоізомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,71-1,93 (м, 4H), 2,02-2,26 (м, 4H), 2,90-3,03 (м, 2H), 3,08-3,16 (м, 2H), 3,35-3,46 (м, 2H) 3,67 (с, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,74 (д, J=3,05 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=264$  (M+H)<sup>+</sup>, 266 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 65C

(4s)-4-N-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 65A (100 мг, 0,38 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,81-2,10 (м, 2H), 2,11-2,23 (м, 1H), 2,23-2,48 (м, 4H), 3,50-3,60 (м, 2H), 3,64-3,81 (м, 4H), 3,98 (с, 1H), 7,36-7,56 (м, 2H), 7,98 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=264/266$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>· 1,15NH<sub>3</sub>· 1,65H<sub>2</sub>O: С, 50,13; Н, 6,75; N, 12,53. Знайдено: С, 50,01; Н, 6,35; N, 12,15.

Приклад 66

(4r)-4-N-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, тригідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 65B (100 мг, 0,38 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 2,08-2,52 (м, 7H), 3,40-3,61 (м, 4H), 3,75-3,90 (м, 3H), 7,54-7,68 (м, 2H), 8,03 (д, J=3,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=264/266$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>· 3,15NH<sub>3</sub>· 1,2H<sub>2</sub>O: С, 42,01; Н, 5,93; N, 10,50. Знайдено: С, 42,29; Н, 5,56; N, 10,10.

Приклад 67

(4s)-4-N-(6-фенілпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, дигідрохлорид

Приклад 67A

(4s)-4-N-(6-фенілпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін

Одержували з продукту прикладу 65A (200 мг, 0,76 ммоль) і фенілборонової кислоти (121 мг, 1,0 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,58-1,77 (м, 1H), 1,78-1,92 (м, 2H), 1,90-2,02 (м, 2H), 2,16-2,42 (м, 3H), 3,06-3,41 (м, 7H), 3,75 (з, 1H), 7,17 (дд, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,59-7,70 (м, 3H), 7,73-7,83 (м, 2H), 8,09 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=306$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 67B

(4s)-4-N-(6-фенілпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 67A (150 мг, 0,49 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,93-2,08 (м, 2H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,26-2,51 (м, 4H), 3,55-3,63 (м, 2H), 3,66-3,82 (м, 4H), 4,12-4,19 (м, 1H), 7,52-7,70 (м, 3H), 7,76-7,85 (м, 2H), 7,99 (дд, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=306$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано

но для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>· 2HCl· 0,9H<sub>2</sub>O: С, 60,25; Н, 7,08; N, 9,58. Знайдено: С, 60,24; Н, 6,92; N, 9,47.

Приклад 68

(4s)-4-N-[6-(Індол-5-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, дигідрохлорид

Приклад 68A

(4s)-4-N-[6-(Індол-5-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін

Одержували з продукту прикладу 65A (200 мг, 0,76 ммоль) і 5-індолілборонової кислоти (160 мг, 1,0 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,62-1,76 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 2H), 1,93-2,02 (м, 2H), 2,21-2,39 (м, 2H), 3,13-3,17 (м, 2H), 3,18-3,30 (м, 4H), 3,77-3,86 (м, 1H), 6,49 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,62 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=345$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 68B

(4s)-4-N-[6-(Індол-5-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 68A (110 мг, 0,32 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,88-2,07 (м, 2H), 2,13-2,28 (м, 1H), 2,28-2,51 (м, 4H), 3,55-3,63 (м, 2H), 3,68-3,83 (м, 4H), 4,09-4,14 (м, 1H), 6,62 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,97 (дд, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 8,03-8,16 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=345$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>· 2HCl· 2,5H<sub>2</sub>O: С, 57,14; Н, 6,76; N, 12,12. Знайдено: С, 57,22; Н, 6,63; N, 11,77.

Приклад 69

(4s)-4-N-(5-бромпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, дигідрохлорид

Приклад 69A

(4s)-4-N-(5-бромпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін

Одержували з 1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-ону (1,51 г, 10 ммоль; див. Becker, D.P.; Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080) і 3-аміно-5-бромпіридину (2,06 г, 12 ммоль; Aldrich) відповідно до процедури, описаної в прикладі 65A:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,81-1,99 (м, 2H), 2,02-2,15 (м, 1H), 2,17-2,40 (м, 4H), 3,44-3,51 (м, 2H), 3,53-3,66 (м, 4H), 3,91 (с, 1H), 7,26-7,41 (м, 1H), 7,84 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=308/310$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 69B

(4s)-4-N-(5-бромпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 69A (50 мг, 0,16 ммоль) згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,89-2,04 (м, 2H), 2,15-2,49 (м, 5H), 3,53-3,61 (м, 2H), 3,64-3,81 (м, 4H), 4,08 (ушир.с, 1H), 8,03 (дд, J=2,37, 1,70 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,36 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,37 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=308/310$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>· 2HCl· 1,1H<sub>2</sub>O: С, 41,94; Н, 5,58; N, 10,48; Знайдено: С, 42,13; Н, 5,26; N, 10,13.

Приклад 70

(4s)-4-N-[5-(Індол-5-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін

Одержували з продукту прикладу 69A (150 мг, 0,50 ммоль) і 5-індолілборонової кислоти (160 мг, 1,0 ммоль; Aldrich) згідно зі способом E:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,59-1,77 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 2H), 1,93-2,07 (м, 2H), 2,28-2,32 (м, 2H), 3,10-3,32 (м, 6H), 3,88 (с, 1H), 6,51 (дд, J=3,0, 0,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,36 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=345 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 71

(4s)-4-N-[5-(Індо-6-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, біс(трифторацетат)

Одержували з продукту прикладу 69A (100 мг, 0,325 ммоль) і 6-індолілборонової кислоти (130 мг, 0,807 ммоль; Frontier) згідно зі способом F, з очищенням за допомогою ВЕРХ, використовуючи кислотне середовище, з одержанням трифторацетату:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,95-2,04 (м, 2H), 2,18-2,45 (м, 5H), 3,59 (м, 2H), 3,72 (м, 4H), 4,15 (с, 1H), 6,53 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,68-7,77 (м, 2H), 8,03-8,07 (м, 1H), 8,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=345 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>· 2,3C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>· H<sub>2</sub>O: С, 51,22; Н, 4,41; N, 8,98; Знайдено: С, 51,17; Н, 4,75; N, 8,98.

#### Приклад 72

(4s)-4-N-[5-(Індо-4-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амінфумарат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 69A (100 мг, 0,325 ммоль) і 4-індолілборонової кислоти (130 мг, 0,807 ммоль; Frontier) згідно зі способом F, з наступним перетворенням на фумарат з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,90-1,95 (м, 2H), 2,15-2,19 (м, 1H), 2,32-2,45 (м, 4H), 3,50-3,58 (м, 2H), 3,62-3,73 (м, 4H), 4,04 (с, 1H), 6,56 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 6,69 (с, 2H), 7,09 (дд, J=7,1, 1,0 Гц, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,32 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,41-7,45 (м, 2H), 8,04 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=345 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>· 1,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>· 0,7H<sub>2</sub>O: С, 63,31; Н, 5,96; N, 10,55. Знайдено: С, 63,05; Н, 5,95; N, 10,74.

#### Приклад 73

(4s)-N-[5-(3-Метилфеніл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, фумарат

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу приклад 69A (100 мг, 0,325 ммоль) і мета-толилборонової кислоти (110 мг, 0,808 ммоль; Aldrich) згідно зі способом F, з наступним перетворенням на фумарат з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,83-1,98 (м, 2H), 2,08-2,26 (м, 1H), 2,27-2,40 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 3,50-3,59 (м, 2H), 3,60-3,80 (м, 4H), 3,97-4,08 (м, 1H), 6,70 (с, 2H), 7,17-7,59 (м, 5H), 7,93-8,18 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=320 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>· 2C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>· 1,6H<sub>2</sub>O: С, 60,01; Н, 6,29; N, 7,24; Знайдено: С, 59,88; Н, 6,55; N, 7,54.

#### Приклад 74

(4s)-4-N-[5-(3-Хлорфеніл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, біс(трифторацетат)

Одержували з продукту прикладу 69A (100 мг, 0,325 ммоль) і мета-хлорфенілборонової кислоти (101 мг, 0,650 ммоль; Aldrich) відповідно до процедури, описаної в способі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,86-2,06 (м, 2H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,26-2,54 (м, 4H), 3,53-3,65 (м, 2H), 3,64-3,83 (м, 4H), 4,14 (с, 1H), 7,48-7,58 (м, 2H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,74-7,80 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,10-8,24 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=340/342 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>Cl· 2,5C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>H· 1,2H<sub>2</sub>O: С, 46,44; Н, 4,19; N, 6,50; Знайдено: С, 46,23; Н, 4,17; N, 6,67.

#### Приклад 75

(4s)-4-N-[5-(3-хлорфеніл)фен-3-ил)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, біс(трифторацетат)

Одержували з продукту прикладу 69A (100 мг, 0,325 ммоль) і мета-хлорфенілборонової кислоти (101 мг, 0,650 ммоль; Aldrich) відповідно до процедури, описаної в способі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,88-2,11 (м, 2H), 2,15-2,28 (м, 1H), 2,27-2,49 (м, 4H), 3,54-3,64 (м, 2H), 3,65-3,87 (м, 4H), 4,07-4,28 (м, 1H), 7,36-7,44 (м, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,61-7,70 (м, 2H), 7,71-7,76 (м, 2H), 7,78 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,37 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=416/418 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>Cl· 2,2C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: С, 54,76; Н, 4,26; N, 6,30; Знайдено: С, 54,75; Н, 4,15; N, 6,12.

#### Приклад 76

(4s)-4-(Піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 76A

(4s)-4-(Піридин-3-ілоксі)азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (84,2 мг, 0,51 ммоль) і 3-фторпіридину (66 мкл, 0,77 ммоль) згідно зі способом І:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,65-1,69 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,26-2,31 (м, 4H), 3,19-3,27 (м, 6H), 4,58 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,23-7,24 (м, 2H), 8,25-8,27 (м, 1H), 8,34-8,36 (м, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=245 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 76B

(4s)-4-(Піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 76A (69,8 мг, 0,27 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,94-1,99 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,35-2,38 (м, 2H), 2,55 (ушир.с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,64-3,77 (м, 4H), 5,15 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=9,0, 5,6 Гц, 1H), 8,34-8,38 (м, 1H), 8,50 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=231 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O· 2,05HCl: С, 55,12; Н, 6,62; N, 9,18; Cl, 23,82. Знайдено: С, 54,91; Н, 6,79; N, 9,04; Cl, 23,59.

#### Приклад 77

(4s)-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 77A

(4s)-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (85,2 мг, 0,51 ммоль) і N-оксиду 3-фторпіридину (87,2 мг, 0,77 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,67-1,71 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,19-2,26 (м, 4H), 3,15-3,27 (м, 6H), 4,54 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,7, 6,4 Гц, 1H), 7,91-7,93 (м, 1H), 8,00 (т, J=2,0 Гц, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=261 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 77B

(4s)-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 77A (100,4 мг, 0,39 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-1,97 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,33-2,38 (м, 2H), 2,53 (ушир.с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,64-3,76 (м, 4H), 5,08 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,8, 6,1 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,8, 2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,37 (ддд, J=6,1, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 8,66 (арр т, J=2,0 Гц, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=247 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·0,6H<sub>2</sub>O: C, 50,95; H, 6,47; N, 8,49; Cl, 21,48. Знайдено: C, 51,18; H, 6,39; N, 8,48; Cl, 21,27.

#### Приклад 78

(4r)-4-(Піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 78A

(4r)-4-(Піридин-3-ілоксі)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (85,0 мг, 0,51 ммоль) і 3-фторпіридину (66 мкл, 0,77 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,83-1,87 (м, 2H), 1,99-2,14 (м, 3H), 2,26 (ушир.с, 2H), 2,29-2,96 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,49-3,53 (м, 2H), 4,44 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,23-7,24 (м, 2H), 8,26 (т, J=3,0 Гц, 1H), 8,33-8,34 (м, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=245 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 78B

(4r)-4-(Піридин-3-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 78A (81,0 мг, 0,33 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,12-2,16 (м, 2H), 2,25-2,29 (м, 2H), 2,54 (ушир.с, 2H), 3,47-3,51 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,83-3,87 (м, 2H), 5,07 (т, J=3,4 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,72, 5,55 Гц, 1H), 8,37-8,41 (м, 1H), 8,50-8,52 (м, 1H), 8,79 (д, J=2,78 Гц, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=231 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O·2,1HCl: C, 54,80; H, 6,60; N, 9,13; Cl, 24,26. Знайдено: C, 54,72; H, 6,87; N, 9,06; Cl, 24,37.

#### Приклад 79

(4s)-4-[(2-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 79A

(4s)-4-[(2-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (85,1 мг, 0,51 ммоль) і 2-хлор-3-фторпіридину (141,6 мг, 1,08 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,06

(ушир.с, 1H), 2,26 (ушир.с, 2H), 2,35-2,40 (м, 2H), 3,16-3,28 (м, 6H), 4,62 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,20-7,21 (м, 2H), 8,04-8,06 (м, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=294 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 79B

(4s)-4-[(2-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 79A (110,6 мг, 0,40 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,92-1,96 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,41-2,48 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 3,62-3,74 (м, 4H), 5,02 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=265 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>O·1,65HCl·0,4H<sub>2</sub>O: C, 50,63; H, 5,90; N, 8,43; Cl, 28,29. Знайдено: C, 50,80; H, 5,66; N, 8,43; Cl, 28,29.

#### Приклад 80

(4s)-4-[(2-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 80A

(4s)-4-[(2-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (88,0 мг, 0,53 ммоль) і 2-бром-3-фторпіридину (146,3 мг, 0,83 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,67-1,71 (м, 2H), 2,06 (ушир.с, 1H), 2,27 (ушир.с, 2H), 2,38-2,42 (м, 2H), 3,17-3,29 (м, 6H), 4,64 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 8,04 (дд, J=4,4, 1,6 Гц, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 80B

(4s)-4-[(2-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 80A (92,7 мг, 0,29 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,92-1,96 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,44-2,49 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 3,63-3,75 (м, 4H), 5,05 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,5, 4,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=4,8, 1,4 Гц, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=309 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>O·2HCl: C, 44,00; H, 5,01; N, 7,33. Знайдено: C, 44,00; H, 5,16; N, 7,23.

#### Приклад 81

(4s)-4-[(4-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 81A

(4s)-4-[(4-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (81,0 мг, 0,49 ммоль) і 4-хлор-3-фторпіридину (131,7 мг, 1,00 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,67-1,71 (м, 2H), 2,05 (ушир.с, 1H), 2,31-2,38 (м, 4H), 3,16-3,28 (м, 6H), 4,69 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H). MC (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=294 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 81B

(4s)-4-[(4-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 81A (88,6 мг, 0,32 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96-2,00 (м, 2H), 2,24 (ушир.с, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,57 (ушир.с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,66-3,77 (м, 4H), 5,21 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,40 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,80 (с, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=265$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O} \cdot 1,75\text{HCl} \cdot 1,65\text{H}_2\text{O}$ : С, 46,93; Н, 6,20; N, 7,82; Cl, 27,21. Знайдено: С, 47,03; Н, 5,90; N, 7,82; Cl, 26,92.

#### Приклад 82

(4s)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 82A

(4s)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (82,7 мг, 0,50 ммоль) і 3-фтор-4-метилпіридину (117,7 мг, 1,06 ммоль) згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,67-1,71 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,24-2,31 (м, 7H), 3,19-3,28 (м, 6H), 4,65 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,13-8,14 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=259$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 82B

(4s)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 82A (46,0 мг, 0,18 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,97-2,02 (м, 2H), 2,24 (ушир.с, 1H), 2,34-2,38 (м, 2H), 2,58-2,60 (м, 5H), 3,60 (с, 2H), 3,69-3,79 (м, 4H), 5,18 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,40 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,73 (с, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=245$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,15\text{H}_2\text{O}$ : С, 53,31; Н, 7,25; N, 8,29; Cl, 20,98. знайдено: С, 53,34; Н, 7,27; N, 8,31; Cl, 20,81.

#### Приклад 83

(4s)-4-[(4-Трифторметил)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 83A

(4s)-4-[(4-Трифторметил)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (86,0 мг, 0,52 ммоль) і 3-фтор-4-(трифторметил)піридину (139,1 мг, 0,84 ммоль) згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,67-1,71 (м, 2H), 2,04 (ушир.с, 1H), 2,26-2,35 (м, 4H), 3,20-3,31 (м, 6H), 4,82 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,39-8,43 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=313$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 83B

(4s)-4-[(4-Трифторметил)піридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 83A (76,3 мг, 0,24 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,93-1,97 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,33-2,38 (м, 2H), 2,57 (ушир.с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,65-3,71 (м, 4H), 5,22 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,42 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,70 (с, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=299$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 1,15\text{HCl} \cdot 0,55\text{H}_2\text{O}$ : С, 51,45; Н, 5,54; N, 8,00; Cl, 11,64. Знайдено: С, 51,60; Н, 5,72; N, 8,03; Cl, 11,59.

#### Приклад 84

(4s)-4-[(5-фторпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 84A

(4s)-4-[(5-фторпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (84,2 мг, 0,50 ммоль) і 3,5-дифторпіридину (100,2 мг, 0,87 ммоль) згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,66-1,71 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,24-2,27 (м, 4H), 3,19-3,28 (м, 6H), 4,58 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,98 (дт,  $J=10,2$ , 2,4 Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,8-8,19 (м, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=263$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 84B

(4s)-4-[(5-фторпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 84A (105,8 мг, 0,40 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,93-1,97 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,34-2,39 (м, 2H), 2,54 (ушир.с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,65-3,76 (м, 4H), 5,10 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 8,09 (дт,  $J=10,2$ , 2,4 Гц, 1H), 8,48 (дд,  $J=2,3$ , 14 Гц, 1H), 8,58 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=249$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O} \cdot 1,85\text{HCl}$ : С, 53,25; Н, 6,02; N, 8,87; Cl, 20,77. Знайдено: С, 53,03; Н, 5,97; N, 8,87; Cl, 20,48.

#### Приклад 85

(4s)-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 85A

(4s)-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (85,9 мг, 0,51 ммоль) і 3,5-дихлорпіридину (108,0 мг, 0,73 ммоль) згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,23-2,27 (м, 4H), 3,19-3,28 (м, 6H), 4,58 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 8,23-8,24 (м, 2H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=279$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 85B

(4s)-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 85A (57,7 мг, 0,21 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,92-1,96 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,34-2,39 (м, 2H), 2,51 (ушир.с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,63-3,75 (м, 4H), 5,06 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 8,09-8,10 (м, 1H), 8,45 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H), 8,54 (д,  $J=2,38$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=265$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ : С, 49,80; Н, 5,67; N, 8,30; Cl, 31,50. Знайдено: С, 49,64; Н, 5,82; N, 8,15; Cl, 31,30.

#### Приклад 86

(4s)-4-[(5-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 86A

(4s)-4-[(5-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (85,3 мг, 0,51 ммоль) і 3-бром-5-фторпіридину (141,8 мг, 0,81 ммоль) згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,03



(ушир.с, 1H), 2,23-2,26 (м, 4H), 3,19-3,28 (м, 6H), 4,57 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,39-7,40 (м, 1H), 8,26 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 86B

(4s)-4-[(5-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 86A (105,1 мг, 0,33 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,92-1,96 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,34-2,38 (м, 2H), 2,51 (ушир.с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,64-3,75 (м, 4H), 5,07 (т, J=3,6 Гц, 1H), 8,26-8,27 (м, 1H), 8,55-8,62 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=309 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>O · 1,85HCl: C, 44,54; H, 5,06; N, 7,42. Знайдено: C, 44,51; H, 4,99; N, 7,36.

#### Приклад 87

(4s)-4-[(5-йодпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 87A

(4s)-4-[(5-йодпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (86,3 мг, 0,52 ммоль) і 3-фтор-5-йодпіридину (186,1 мг, 0,84 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,23-2,26 (м, 4H), 3,19-3,28 (м, 6H), 4,56 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,57-7,57 (м, 1H), 8,28 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=371 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 87B

(4s)-4-[(5-йодпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 87A (67,3 мг, 0,18 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,91-1,95 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,34-2,38 (м, 2H), 2,50 (ушир.с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,64-3,75 (м, 4H), 5,07 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,43-8,45 (м, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=357 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub>O · 2,25HCl: C, 38,30; H, 4,62; N, 6,34. Знайдено: C, 38,37; H, 4,43; N, 6,39.

#### Приклад 88

5-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]нікотинамід, гідрохлорид

#### Приклад 88A

5-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]нікотинамід, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (86,0 мг, 0,52 ммоль) і 5-фторнікотинамиду (102,0 мг, 0,73 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,04 (ушир.с, 1H), 2,23-2,26 (м, 4H), 3,19-3,23 (м, 6H), 4,58 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 8,49 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,59 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=288 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 88B

5-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]нікотинамід, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 88A (16,9 мг, 0,059 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,94-1,99 (м, 2H), 2,23 (ушир.с, 1H), 2,37-2,41 (м, 2H), 2,57 (ушир.с, 2H),

3,60 (с, 2H), 3,67-3,77 (м, 4H), 5,19 (т, J=3,39 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=2,7, 1,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,85 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=274 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2,65 HCl: C, 48,70; H, 5,90; N, 11,36. Знайдено: C, 48,45; H, 6,17; N, 11,44.

#### Приклад 89

(4s)-4-[[5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 89A

(4s)-4-[[5-(1-триметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 86A (83,6 мг, 0,26 ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-триметил-1H-піразолу (155,3 мг, 0,36 ммоль) згідно зі способом K: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,76-1,81 (м, 2H), 1,90 (ушир.с, 1H), 2,23-2,26 (м, 4H), 3,22-3,26 (м, 4H), 3,34-3,39 (м, 2H), 4,65 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,17-7,22 (м, 6H), 7,32-7,37 (м, 9H), 7,66 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=539 (M-BH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 89B

(4s)-4-[[5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 89A (47,0 мг, 0,085 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-1,99 (м, 2H), 2,23 (ушир.с, 1H), 2,39-2,43 (м, 2H), 2,57 (ушир.с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,68-3,78 (м, 4H), 5,24 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 2H), 8,47-8,48 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,77 (д, J=1,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=297 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O: C, 50,38; H, 6,47; N, 13,82. Знайдено: C, 50,51; H, 6,57; N, 13,76.

#### Приклад 90

(4s)-4-[[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 90A

(4s)-4-[[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 86A (102,7 мг, 0,32 ммоль) і 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразолу (94,7 мг, 0,46 ммоль) згідно зі способом K: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,04 (ушир.с, 1H), 2,28-2,32 (м, 4H), 3,19-3,28 (м, 6H), 3,97 (с, 3H), 4,63 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=325 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 90B

(4s)-4-[[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 90A (92,2 мг, 0,28 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-1,99 (м, 2H), 2,23 (ушир.с, 1H), 2,38-2,42 (м, 2H), 2,57 (ушир.с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,70-3,79 (м, 4H), 3,98 (с, 3H), 5,26 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,46-8,47 (м, 1H), 8,57 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=311 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O · 2HCl · 1,55H<sub>2</sub>O: C,

52,57; Н, 6,67; N, 13,62; Cl, 17,24. Знайдено: С, 52,79; Н, 6,62; N, 13,44; Cl, 17,03.

#### Приклад 91

(4s)-4-[[5-(1Н-піразол-1-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

#### Приклад 91А

3-фтор-5-(1Н-піразол-1-іл)піридин

3-Бром-5-фторпіридин (300 мг, 1,705 ммоль), 1Н-піразол (180 мг, 2,64 ммоль), ацетилацетонат заліза (181 мг, 0,511 ммоль), оксид міді (II) (13,6 мг, 0,170 ммоль) і карбонат цезію (1,11 г, 3,41 ммоль) суспендували в ДМФА (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 60 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (3×30 мл) і водою (100 мл). Органічні шари поєднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл) і сушили (сульфат натрію). Цю суміш потім концентрували і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 6,55-6,65 (м, 1Н), 7,80 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 8,10 (дт, J=9,9, 2,3 Гц, 1Н), 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,42 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,93 (з, 1Н). МС (ESI) m/z=163 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>: 0,15CH<sub>3</sub>OH: С, 61,99; Н, 4,48; N, 32,42. Знайдено: С, 62,30; Н, 4,12; N, 32,21.

#### Приклад 91В

(4s)-4-[[5-(1Н-піразол-1-іл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, бісгідрохлорид

Продукт прикладу 10А (23,7 мг, 0,142 ммоль) і трет-бутоксид калію (18,2 мг, 0,162 ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді (0,3 мл) і перемішували при 25°C протягом 1 години. По краплях додавали розчин продукту прикладу 91А (22 мг, 0,135 ммоль) у ДМСО (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 18 годин. Суміш розчиняли в ДМФА (2 мл), фільтрували й очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажаний продукт, поєднували, концентрували в умовах вакууму і потім обробляли, як описано в способі С. Одержану суміш у 3н НСІ концентрували до суха і перемішували в суміші діетиловий ефір/MeOH 10:1. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,98 (м, 2Н), 2,24 (ушир.с, 1Н), 2,41 (м, 2Н), 2,60 (ушир.с, 2Н), 3,61 (ушир.с, 2Н), 3,70-3,80 (м, 4Н), 5,33 (т, J=3,2 Гц, 1Н), 6,65-6,71 (м, 1Н), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,56-8,77 (м, 3Н), 9,04 (с, 1Н). МС (ESI) m/z=297 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O· 2HCl· 1,6H<sub>2</sub>O: С, 51,29; Н, 6,38; N, 14,07; Cl, 17,81. Знайдено: С, 51,21; Н, 6,18; N, 13,87; Cl, 17,96.

#### Приклад 92

(4s)-4-[[5-(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 92А

(4s)-4-[[5-(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 86А (82,6 мг, 0,26 ммоль) і 4-хлорфенілборонової кислоти (66,3 мг, 0,42 ммоль) згідно зі способом К: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,67-1,71 (м, 2Н), 2,03 (ушир.с, 1Н), 2,28-2,32 (м, 4Н), 3,19-3,28 (м, 6Н), 4,66 (т, J=3,2 Гц, 1Н), 7,35-7,37 (м, 1Н), 7,44-7,51 (м, 4Н), 8,32 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,46 (д, J=2,0 Гц, 1Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=355 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 92В

(4s)-4-[[5-(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 92А (52,4 мг, 0,15 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-1,99 (м, 2Н), 2,24 (ушир.с, 1Н), 2,40-2,44 (м, 2Н), 2,59 (ушир.с, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,68-3,78 (м, 4Н), 5,26 (т, J=3,2 Гц, 1Н), 7,58-7,62 (м, 2Н), 7,81-7,85 (м, 2Н), 8,51 (дд, J=2,7, 1,4 Гц, 1Н), 8,74 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 8,79 (д, J=1,4 Гц, 1Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=341 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>O· 2HCl· 1,5H<sub>2</sub>O: С, 54,50; Н, 5,95; N, 6,36; Cl, 24,13. Знайдено: С, 54,80; Н, 5,86; N, 6,31; Cl, 23,79.

#### Приклад 93

(4s)-4-(3,4'-Біпіридин-5-ілоксі)-1-

азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 93А

5-фтор-3,4'-біпіридин

Одержували з 3-бром-5-фторпіридину (439,0 мг, 2,50 ммоль) і піридин-4-ілборонової кислоти (509,9 мг, 3,73 ммоль) згідно зі способом К, за винятком того, що продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат, R<sub>f</sub>=0,21) замість препаративної ВЕРХ: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 7,50-7,51 (м, 2Н), 7,65 (дт, J=9,1, 2,4 Гц, 1Н), 8,56 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,73-8,76 (м, 2Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=175 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 93В

(4s)-4-(3,4'-Біпіридин-5-ілоксі)-1-

азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (84,0 мг, 0,50 ммоль) і продукту прикладу 93А (111,3 мг, 0,64 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,68-1,72 (м, 2Н), 2,05 (ушир.с, 1Н), 2,30-2,32 (м, 4Н), 3,20-3,30 (м, 6Н), 4,68 (т, J=3,1 Гц, 1Н), 7,43-7,44 (м, 1Н), 7,48-7,50 (м, 2Н), 8,40 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 8,53 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,72-8,74 (м, 2Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=322 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 93С

(4s)-4-(3,4'-Біпіридин-5-ілоксі)-1-

азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 93В (141,8 мг, 0,44 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-1,99 (м, 2Н), 2,24 (ушир.с, 1Н), 2,41-2,45 (м, 2Н), 2,59 (ушир.с, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,70-3,78 (м, 4Н), 5,31 (т, J=3,39 Гц, 1Н), 8,52-8,54 (м, 1Н), 8,57-8,60 (м, 2Н), 8,82 (д, J=2,71 Гц, 1Н), 8,95 (д, J=1,36 Гц, 1Н), 9,00-9,02 (м, 2Н). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=308 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O· 3HCl· 2H<sub>2</sub>O: С, 50,40;

H, 6,23; N, 9,28. Знайдено: C, 50,70; H, 6,23; N, 9,23.

#### Приклад 94

(4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 94A

(4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 86A (101,0 мг, 0,31 ммоль) і піримідин-5-ілборонової кислоти (53,1 мг, 0,43 ммоль) згідно зі способом К: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,68-1,73 (м, 2H), 2,06 (ушир.с, 1H), 2,30-2,32 (м, 4H), 3,20-3,30 (м, 6H), 4,70 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,40-7,41 (м, 1H), 8,44 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,98 (с, 2H), 9,29 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 94B

(4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 94A (24,0 мг, 0,074 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-1,99 (м, 2H), 2,24 (ушир.с, 1H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,59 (ушир.с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,70-3,78 (м, 4H), 5,31 (т, J=3,4 Гц, 1H), 8,66-8,68 (м, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,26 (с, 2H), 9,32 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=309 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 95

(4r)-4-(6-Хлор-піридин-3-ілоксі)-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклади 95A1, 95A2, 95A3 і 95A4

(4s)-4-(6-Хлор-піридин-3-ілоксі)-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном(95A1),

(4r)-4-(6-Хлор-піридин-3-ілоксі)-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном (95A2),

(4s)-4-(5-Фторпіридин-2-ілоксі)-1-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном (95A3) і

(4r)-4-(5-Фторпіридин-2-ілоксі)-1-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном (95A4)

Розчин продукту прикладу 9A (2,4:1 суміш діастереомерів; 3,34 г, 20 ммоль) у безводному ТГФ (40 мл) обробляли за допомогою біс(триметилсиліл)аміду калію (4,0 г, 20 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали 2-хлор-5-фторпіридин (2,6 г, 20 ммоль) і суміш нагрівали при 60°C протягом 2 годин. Суміш очищували за допомогою флеш-хроматографії [200 г силікагель, елювання за допомогою суміші гексан-етилацетат (градієнт від 100% до 60% протягом 72 хвилин при швидкості потоку 40 мл/хвилину)]. Збирали чотири продукти: (4s)-4-(6-хлор-піридин-3-ілоксі)-1-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном (95A1); (4r)-4-(6-Хлор-піридин-3-ілоксі)-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном (95A2); (4s)-4-(5-Фторпіридин-2-ілоксі)-1-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном (95A3) і (4r)-4-(5-Фторпіридин-2-ілоксі)-1-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном (95A4).

#### Приклад 95B

(4r)-4-(6-Хлор-піридин-3-ілоксі)-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 95A2 (750 мг, 2,69 ммоль) згідно зі способом С, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,75 (с, 1H), 1,97-2,08 (м, 4H), 2,14-2,25 (м, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,99 (с, 1H), 3,14 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 8,09 (д, J=3,1 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=265/267 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 95C

(4r)-4-(6-Хлор-піридин-3-ілоксі)-аза-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 95B (120 мг, 0,453 ммоль) згідно зі способом Н, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,04-2,29 (м, 5H), 2,47 (с, 2H), 3,43 (с, 1H), 3,46 (с, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,80 (с, 1H), 3,84 (с, 1H), 4,81 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,1 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=265, 267 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>Cl·1,5HCl: C, 52,64; H, 5,84; N, 8,77. Знайдено: C, 52,44; H, 5,86; N, 8,68.

#### Приклад 96

(4s)-4-[(6-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 96A

(4s)-4-[(6-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (81,6 мг, 0,49 ммоль) і 2-бром-5-фторпіридину (160,8 мг, 0,91 ммоль) згідно зі способом І: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,65-1,69 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,20-2,26 (м, 4H), 3,15-3,27 (м, 6H), 4,54 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 96B

(4s)-4-[(6-бромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 96A (111,3 мг, 0,35 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,89-1,93 (м, 2H), 2,19 (ушир.с, 1H), 2,34-2,38 (м, 2H), 2,47 (ушир.с, 2H), 3,56-3,72 (м, 6H), 4,90 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,2 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=309 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>O·1,2HCl: C, 47,62; H, 5,17; N, 7,94. Знайдено: C, 47,62; H, 5,17; N, 7,90.

#### Приклад 97

5-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілоксі]піридин-2-карбонітрил, гідрохлорид

#### Приклад 97A

5-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілоксі]піридин-2-карбонітрил, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (88,1 мг, 0,53 ммоль) і 5-фторпіколінонітрилу (61,5 мг, 0,50 ммоль) згідно зі способом І: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,69-1,73 (м, 2H), 2,06 (ушир.с, 1H), 2,22-2,27 (м, 4H), 3,21-3,30 (м, 6H),

4,68 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=3,6 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=287 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Приклад 97B

5-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]піридин-2-карбонітрил, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 97A (54,8 мг, 0,20 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,91-1,95 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,34-2,39 (м, 2H), 2,50 (ушир.с, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,61-3,74 (м, 4H), 5,04 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J=3,1 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=256 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Про·HCl·H<sub>2</sub>O: C, 61,75; H, 6,22; N, 14,40; Cl, 12,15. Знайдено: C, 61,64; H, 6,41; N, 14,36; Cl, 12,24.

#### Приклад 98

(4s)-4-[(5-тієн-2-ілпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 10C (50 мг, 0,16 ммоль) і 2-тієнборонової кислоти (29 мг, 0,23 ммоль; Aldrich) згідно зі способом G і перетворювали в пара-толуолсульфонат з використанням процедури, описаної в способі H: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,92 (д, J=13 6 Гц, 2H), 2,19 (с, 1H), 2,32-2,46 (м, 6H), 2,55 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,68 (с, 4H), 5,46 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=5,1, 3,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,37 (дд, J=15,3, 4,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,97 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=313 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 99

(4s)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 15B (165 мг, 0,623 ммоль) і 1H-індол-5-ілборонової кислоти, використовуючи реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі H, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,96 (с, 1H), 2,00 (с, 1H), 2,24 (с, 1H), 2,40 (с, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,59 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,74 (с, 4H), 5,19 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 8,16 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 8,31-8,35 (м, 1H), 8,36-8,41 (м, 1H), 8,61 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=346 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O·2HCl·H<sub>2</sub>O: C, 60,55; H, 6,24; N, 9,63. Знайдено: C, 60,71; H, 6,38; N, 9,39.

#### Приклад 100

(4r)-4-[6-(1H-індол-5-іл)піридин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, трифторацетат

Одержували з продукту прикладу 95B (135 мг, 0,510 ммоль) і 1H-індол-5-ілборонової кислоти, використовуючи реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі H, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,06-2,30 (м, 5H), 2,52 (с, 2H), 3,44 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,90 (с, 1H), 4,84-4,86 (м, 1H), 6,52 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H),

8,06 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=346 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O·1,17C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 61,05; H, 5,09; N, 8,78. Знайдено: C, 60,98; H, 4,98; N, 8,75.

#### Приклад 101

(4s)-4-[6-(1H-індол-6-іл)піридин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, тригідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 15B (115 мг, 0,434 ммоль) і 1H-індол-6-ілборонової кислоти, використовуючи реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі H, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-2,05 (м, 2H), 2,24 (с, 1H), 2,40 (с, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,59 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,67-3,81 (м, 4H), 5,19 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,61 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,31-8,36 (м, 1H), 8,36-8,42 (м, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=346 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O·3HCl·0,3H<sub>2</sub>O: C, 57,42; H, 5,83; N, 9,13. Знайдено: C, 57,46; H, 5,98; N, 9,01.

#### Приклад 102

(4r)-4-[6-(1H-індол-6-іл)піридин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 95B (125 мг, 0,472 ммоль) і 1H-індол-6-ілборонової кислоти, використовуючи реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі H, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,11-2,34 (м, 5H), 2,58 (с, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,92 (с, 1H), 5,09 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,32-8,38 (м, 1H), 8,38-8,43 (м, 1H), 8,61 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=346 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O·2HCl·2,2H<sub>2</sub>O: C, 57,69; H, 6,47; N, 9,17. Знайдено: C, 57,35; H, 6,26; N, 8,95.

#### Приклад 103

5-{5-[(4s)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілоксі]піридин-2-іл}-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 15B (185 мг, 0,699 ммоль) і 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-ону, використовуючи реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі H, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-2,00 (м, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,56 (с, 2H), 3,58-3,78 (м, 8H), 5,09-5,16 (м, 1H), 7,10 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,73-7,82 (м, 2H), 8,10-8,23 (м, 2H), 8,57 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=362 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O: C, 58,64; H, 6,02; N, 9,29. Знайдено: C, 58,64; H, 5,99; N, 9,11.

#### Приклад 104

(4r)-4-[6-(Бензофуран-5-іл)піридин-3-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, трифторацетат

Одержували з продукту прикладу 95B (165 мг, 0,623 ммоль) і 2-(бензофуран-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, використовуючи

реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі H, з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 2,07-2,30 (м, 5H), 2,52 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,90 (с, 1H), 4,87 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,63 (дд,  $J=8,8$ , 3,1 Гц, 1H), 7,79-7,88 (м, 3H), 8,13 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,42 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e=347$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1,15\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ : С, 61,12; Н, 4,89; N, 5,87. Знайдено: С, 60,98; Н, 4,74; N, 5,87.

#### Приклад 105

(4s)-4-[(5,6-дибромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 105A

(4s)-4-[(5,6-дибромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (108,6 мг, 0,65 ммоль) і 2,3-дибром-5-фторпіридину (24,5 мг, 0,96 ммоль), згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,67-1,70 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,22-2,24 (м, 4H), 3,19-3,28 (м, 6H), 4,55 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,06 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=401$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 105B

(4s)-4-[(5,6-дибромпіридин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 105A (142,3 мг, 0,35 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,89-1,93 (м, 2H), 2,18 (ушир.с, 1H), 2,33-2,37 (м, 2H), 2,46 (ушир.с, 2H), 3,56-3,71 (м, 6H), 4,92 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=387$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1,5\text{HCl}$ : С, 37,98; Н, 3,98; N, 6,33. Знайдено: С, 37,98; Н, 4,07; N, 6,30.

#### Приклад 106

(4s)-4-(Піридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 106A

(4s)-4-(Піридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (101,3 мг, 0,61 ммоль) і 2-хлорпіридину (120 мг, 1,06 ммоль) згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,63-1,67 (м, 2H), 2,01 (ушир.с, 1H), 2,23-2,29 (м, 4H), 3,17-3,30 (м, 6H), 5,29 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H), 6,77 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,85-6,89 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 8,11 (дд,  $J=5,2$ , 2,0 Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=260$  ( $\text{M}+\text{NH}_3-\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 106B

(4s)-4-(Піридин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 106A (53,7 мг, 0,22 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,96-2,00 (м, 2H), 2,23 (ушир.с, 1H), 2,34-2,39 (м, 2H), 2,58 (ушир.с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,67-3,71 (м, 4H), 5,44 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,42 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,16-8,22 (м, 1H), 8,30-8,32 (м, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=231$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ .

$2\text{HCl}$ : С, 55,45; Н, 6,65; N, 9,24; Cl, 23,38. Знайдено: С, 55,43; Н, 6,67; N, 9,10; Cl, 23,49.

#### Приклад 107

(4s)-4-(5-Фтор-піридин-2-ілоксі)-аза-трицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, дигідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 95A3 (4s)-4-(5-фтор-піридин-2-ілоксі)-1-аза-трицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декану, комплексу з N-бораном (200 мг, 0,763 ммоль), використовуючи процедуру кислотного деборонування, описану в способі C, і процедуру утворення солі, описану в способі H, з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,89 (с, 1H), 1,94 (с, 1H), 2,18 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,37 (с, 1H), 2,52 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,61-3,72 (м, 4H), 5,38 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J=9,3$ , 3,9 Гц, 1H), 7,58 (ддд,  $J=9,2$ , 7,8, 3,1 Гц, 1H), 8,01 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e=249$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{FO} \cdot 2,9\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : С, 45,20; Н, 5,93; N, 7,53. Знайдено: С, 45,29; Н, 6,11; N, 7,48.

#### Приклад 108

(4s)-4-[(5-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 108A

(4s)-4-[(5-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (419,0 мг, 2,51 ммоль) і 5-бром-2-хлорпіридину (592,4 мг, 3,08 ммоль) згідно зі способом I, за винятком того, що продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (2,5% етилацетат у дихлорметані,  $R_f=0,39$ ) замість препаративної ВЕРХ:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,63-1,67 (м, 2H), 1,99 (ушир.с, 1H), 2,23-2,29 (м, 4H), 3,17-3,28 (м, 6H), 5,22 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,67 (дд,  $J=8,8$ , 2,0 Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=338$  ( $\text{M}+\text{NH}_3-\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 108B

(4s)-4-[(5-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 108A (151,9 мг, 0,47 ммоль) згідно зі способом J:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,90-1,94 (м, 2H), 2,18 (ушир.с, 1H), 2,33-2,37 (м, 2H), 2,52 (ушир.с, 2H), 3,54-3,71 (м, 6H), 5,41 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,84 (дд,  $J=8,8$ , 2,7 Гц, 1H), 8,19 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=309$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O} \cdot 1,15\text{HCl}$ : С, 47,89; Н, 5,21; N, 7,98. Знайдено: С, 47,91; Н, 5,14; N, 7,84.

#### Приклад 109

(4s)-4-[(4-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, гідрохлорид

#### Приклад 109A

(4s)-4-[(4-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (86,7 мг, 0,51 ммоль) і 4-бром-2-фторпіридину (166,3 мг, 0,95 ммоль) згідно зі способом I:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,63-1,67 (м, 2H), 2,00 (ушир.с, 1H), 2,20-2,28 (м, 4H), 3,17-3,28 (м, 6H), 5,27 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,04

(дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=4,8 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=338 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

Приклад 109B

(4s)-4-[(4-бромпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 109A (41,8 мг, 0,13 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,90-1,94 (м, 2H), 2,19 (ушир.с, 1H), 2,33-2,38 (м, 2H), 2,53 (ушир.с, 2H), 3,57 (ушир.с, 2H), 3,62-3,72 (м, 4H), 5,44 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,17-7,21 (м, 2H), 8,01 (д, J=5,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=309 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>O · 1,15HCl: C, 47,89; H, 5,21; N, 7,98. Знайдено: C, 47,99; H, 5,06; N, 7,82.

Приклад 110

(4s)-4-(3,3'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Приклад 110A

(4s)-4-(3,3'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 108A (118,8 мг, 0,37 ммоль) і піридин-3-ілборонової кислоти (69,3 мг, 0,56 ммоль) згідно зі способом K: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,02 (ушир.с, 1H), 2,26-2,34 (м, 4H), 3,19-3,32 (м, 6H), 5,35 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,88-6,91 (м, 1H), 7,38 (дд, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,80-7,83 (м, 2H), 8,34 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=322 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 110B

(4s)-4-(3,3'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 110A (58,5 мг, 0,18 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,94-1,98 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,37-2,41 (м, 2H), 2,59 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 3,66-3,75 (м, 4H), 5,56 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,14-8,22 (м, 2H), 8,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,83 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,88-8,92 (м, 1H), 9,19 (д, J=2,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=308 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl · H<sub>2</sub>O: C, 57,29; H, 6,33; N, 10,55; Cl, 17,80. Знайдено: C, 57,21; H, 6,42; N, 10,46; Cl, 17,63.

Приклад 111

(4s)-4-(3,4'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Приклад 111A

6-фтор-3,4'-біпіридин

Одержували з 5-бром-2-фторпіридину (881 мг, 5,00 ммоль) і піридин-4-ілборонової кислоти (979 мг, 7,96 ммоль) згідно зі способом K, за винятком того, що продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (10% етанолу в етилацетаті, R<sub>f</sub>=0,32) замість препаративної ВЕРХ: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 7,08 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,48-7,50 (м, 2H), 8,01-8,07 (м, 1H), 8,51 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,72-8,74 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=175 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 111B

(4s)-4-(3,4'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (101,1 мг, 0,62 ммоль) і продукту прикладу 111A (107,3 мг, 0,62 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,02 (ушир.с, 1H), 2,25-2,34 (м, 4H), 3,19-3,32 (м, 6H), 5,35 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47-7,49 (м, 2H), 7,88 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67-8,68 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=322 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 111C

(4s)-4-(3,4'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 111B (134,6 мг, 0,42 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-1,99 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,37-2,41 (м, 2H), 2,60 (ушир.с, 2H), 3,36 (ушир.с, 2H), 3,71 (ушир.с, 4H), 5,61 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,36-8,42 (м, 3H), 8,83-8,87 (м, 3H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=308 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · 1,8HCl · 1,45H<sub>2</sub>O: C, 57,17; H, 6,49; N, 10,53; Cl, 15,99. Знайдено: C, 57,43; H, 6,85; N, 10,17; Cl, 16,12.

Приклад 112

(4r)-4-(3,4'-Біпіридин-6-ілоксі)азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Приклад 112A

(4r)-4-(3,4'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (100,1 мг, 0,60 ммоль) і продукту прикладу 111A (109,6 мг, 0,63 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,97-2,03 (м, 5H), 2,31 (ушир.с, 2H), 2,94-2,99 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 3,49-3,53 (м, 2H), 5,24 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46-7,48 (м, 2H), 7,88 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67-8,68 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=322 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 112B

(4r)-4-(3,4'-Біпіридин-6-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 112A (123,8 мг, 0,39 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,11-2,17 (м, 2H), 2,24-2,28 (м, 3H), 2,57 (ушир.с, 2H), 3,46-3,52 (м, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,83-3,87 (м, 2H), 5,52 (т, J=2,8 Гц, 1H); 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H); 8,35-8,42 (м, 3H); 8,85-8,86 (м, 3H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=308 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · 2,4HCl · 2,25H<sub>2</sub>O: C, 52,41; H, 6,46; N, 9,65; Cl, 19,54. Знайдено: C, 52,28; H, 6,33; N, 9,54; Cl, 19,69.

Приклад 113

(4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Приклад 113A

(4s)-4-[(5-піримідин-5-ілпіридин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 108A (102,3 мг, 0,32 ммоль) і піридин-3-ілборонової кислоти (61,1 мг, 0,49 ммоль) згідно зі способом K: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,67-1,71 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,25-2,34 (м, 4H), 3,19-3,32 (м, 6H), 5,36 (т, J=3,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1H),

8,91 (с, 2H), 9,22 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 113В

(4s)-4-[[5-піримідин-5-ілпіридин-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 113А (58,5 мг, 0,18 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,94-1,98 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,37-2,41 (м, 2H), 2,59 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 3,66-3,75 (м, 4H), 5,56 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,12-8,17 (м, 2H), 8,56 (д, J=2,8 Гц, 1H), 9,06 (с, 2H), 9,15 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=309 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 114

(4s)-4-[[5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 114А

Комплекс (4s)-4-[[5-(1-тритил-Н-піразол-4-іл)піридин-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану

Одержували з продукту прикладу 108А (48,5 мг, 0,15 ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-тритил-1H-піразолу (109,9 мг, 0,25 ммоль) згідно зі способом K: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,76-1,81 (м, 2H), 1,99 (ушир.с, 1H), 2,25-2,30 (м, 4H), 3,16-3,25 (м, 6H), 5,27 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,17-7,21 (м, 6H), 7,32-7,37 (м, 9H), 7,56 (с, 1H), 7,67 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=568 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 114В

(4s)-4-[[5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 114А (44,4 мг, 0,080 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-1,97 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,57 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,66-3,75 (м, 4H), 5,45 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 2H), 8,47 (д, J=1,7 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=297 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O·2HCl·1,15H<sub>2</sub>O: С, 52,11; Н, 6,30; N, 14,30. Знайдено: С, 52,14; Н, 6,33; N, 14,24.

#### Приклад 115

6-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-піридин-4-ілпіридин-2-карбоксамід

#### Приклад 115А

6-хлор-N-(піридин-4-іл)піколінамід

6-Хлорпіколінову кислоту (0,50 г, 3,17 ммоль) розчиняли в тіонілхлориді (5,0 мл) і перемішували при 25°C протягом 1 години. Тіонілхлорид випарювали і додавали 4-амінопіридин (0,28 г, 2,98 ммоль), триетиламін (0,415 мл, 2,98 ммоль) і дихлорметан (50 мл). Розчин перемішували при 25°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном (50 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл). Органічний шар сушили (сульфат натрію) і концентрували, залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 7,71 (дд, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,91-7,95 (м, 2H), 8,05 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,6, 0,6 Гц, 1H), 8,43-8,52 (м, 2H). МС (ESI) m/z=335 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 115В

6-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-піридин-4-ілпіридин-2-карбоксамід, фумарат

Одержували з продукту прикладу 115А (134 мг, 0,574 ммоль) і продукту прикладу 10В (80 мг, 0,522 ммоль) згідно зі способом В, з одержанням вільної основи. Потім його піддавали взаємодії з фумаровою кислотою згідно зі способом Н з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,91-2,01 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,37-2,46 (м, 2H), 2,58 (ушир.с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,67-3,81 (м, 4H), 5,80 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,69 (с, 2H, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,18 (дд, J=8,2, 0,6 Гц, 1H), 7,86-7,90 (м, 3H), 7,97 (дд, J=8,2, 7,3 Гц, 1H), 8,48 (д, J=6,1 Гц, 2H). МС (ESI) m/z=351 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·1,05C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С, 61,54; Н, 5,59; N, 11,86. Знайдено: С, 61,40; Н, 5,76; N, 11,78.

#### Приклад 116

(4s)-4-[(2-хлорпіридин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 116А

(4s)-4-[(2-хлорпіридин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (82,8 мг, 0,50 ммоль) і 4-бром-2-хлорпіридину (85 мкл, 0,77 ммоль) згідно зі способом І: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,67-1,71 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,19-2,27 (м, 4H), 3,19-3,25 (м, 6H), 4,64 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=5,8, 2,4 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=279 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 116В

(4s)-4-[(2-хлорпіридин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 116А (86,6 мг, 0,31 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-1,97 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,31-2,35 (м, 2H), 2,52 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 3,66-3,76 (м, 4H), 5,17 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=265 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>O·2HCl·0,3H<sub>2</sub>O: С, 49,01; Н, 5,76; N, 8,17. Знайдено: С, 49,18; Н, 5,85; N, 7,92.

#### Приклад 117

(4s)-4-[(6-метилпіридазин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 117А

(4s)-4-[(6-метилпіридазин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (83,7 мг, 0,50 ммоль) і 3-хлор-6-метилпіридазину (100,6 мг, 0,78 ммоль) згідно зі способом І: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,65-1,69 (м, 2H), 2,00 (ушир.с, 1H), 2,20-2,24 (м, 2H), 2,42 (ушир.с, 2H), 3,18-3,30 (м, 6H), 5,50 (т, J=3,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=260 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 117В

(4s)-4-[(6-метилпіридазин-3-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 117А (28,2 мг, 0,11 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300

МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,97-2,01 (м, 2H), 2,23 (ушир.с, 1H), 2,35-2,39 (м, 2H), 2,64 (ушир.с, 2H), 2,81 (с, 3H), 3,60 (ушир.с, 2H), 3,68-3,78 (м, 4H), 5,58 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J=9,1 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=246 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O· 2,25HCl: С, 51,37; Н, 6,54; N, 12,84. Знайдено: С, 51,37; Н, 6,70; N, 12,90.

#### Приклад 118

(4s)-4-(Піримідин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 118А

(4s)-4-(Піримідин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (86,3 мг, 0,52 ммоль) і 2-хлорпіримідину (99,2 мг, 0,87 ммоль) згідно зі способом І: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,65-1,70 (м, 2H), 2,02 (ушир.с, 1H), 2,30-2,40 (м, 4H), 3,19-3,29 (м, 6H), 5,27 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,96 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J=4,8 Гц, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=246 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 118В

(4s)-4-(Піримідин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 118А (61,6 мг, 0,25 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,92-1,97 (м, 2H); 2,21 (ушир.с, 1H), 2,38-2,41 (м, 2H), 2,57 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,64-3,74 (м, 4H), 5,48 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,15 (т, J=4,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J=4,8 Гц, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=232 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O· HCl· 0,1H<sub>2</sub>O: С, 57,93; Н, 6,81; N, 15,59; Cl, 13,15. Знайдено: С, 57,74; Н, 6,60; N, 15,55; Cl, 13,38.

#### Приклад 119

(4s)-4-[(5-бромпіримідин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 119А

(4s)-4-[(5-бромпіримідин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (81,5 мг, 0,49 ммоль) і 5-бром-2-хлорпіримідину (135,6 мг, 0,70 ммоль) згідно зі способом І: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,66-1,70 (м, 2H), 2,02 (ушир.с, 1H), 2,29-2,33 (м, 4H), 3,19-3,29 (м, 6H), 5,21 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=339 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 119В

(4s)-4-[(5-бромпіримідин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 119А (20,4 мг, 0,063 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,92-1,96 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,36-2,40 (м, 2H), 2,56 (ушир.с, 2H), 3,58-3,73 (м, 6H), 5,42 (т, J=3,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=310 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>3</sub>O· HCl: С, 45,04; Н, 4,94; N, 12,12. Знайдено: С, 45,22; Н, 5,24; N, 11,90.

#### Приклад 120

(4s)-4-(Піримідин-5-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

#### Приклад 120А

(4s)-4-(Піримідин-5-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10А (88,4 мг, 0,53 ммоль) і 5-фторпіримідину (92,0 мг, 0,94 ммоль) згідно зі способом І: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-D)  $\delta$  м.ч. 1,68-1,73 (м, 2H), 2,05 (ушир.с, 1H), 2,24-2,29 (м, 4H), 3,18-3,29 (м, 6H), 4,65 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,89 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=261 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 120В

(4s)-4-(Піримідин-5-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 120А (91,5 мг, 0,37 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,92-1,96 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,53 (ушир.с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,63-3,75 (м, 4H), 5,08 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,93 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=232 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O· 2HCl: С, 51,33; Н, 6,30; N, 13,81. Знайдено: С, 51,59; Н, 6,70; N, 13,80.

#### Приклад 121

(4s)-4-(Піримідин-4-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 10В (89 мг, 0,581 ммоль) і гідрохлориду 4-хлорпіримідину (98 мг, 0,651 ммоль) згідно зі способом В з одержанням вільної основи. Потім його піддавали взаємодії з фумаровою кислотою згідно зі способом Н з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді фумарату: <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,90-1,99 (м, 2H), 2,19 (ушир.с, 1H), 2,30-2,38 (м, 2H), 2,55 (ушир.с, 2H), 3,56 (ушир.с, 2H), 3,61-3,72 (м, 4H), 5,59 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,69 (с, 2H, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,01 (дд, J=6,0, 1,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H). МС (ESI) m/z=232 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 122

(4s)-4-[(6-хлорпіримідин-4-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Продукт прикладу 10В (73 мг, 0,437 ммоль) і трет-бутоксид калію (51 мг, 0,454 ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді (2,5 мл) і перемішували при 25°C протягом 1 години. Додавали 4,6-дихлорпіримідин (111 мг, 0,743 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 18 годин. Суміш розчиняли в ДМФА (2 мл), фільтрували й очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонака Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хв, градієнт ацетонітрилу в буфері 5-95% (0,1 М розчин бікарбонату амонію), доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію] протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажану речовину, поєднували, концентрували в умовах вакууму і потім обробляли, як описано в способі С, з одержанням вільної основи. Потім його піддавали взаємодії з фумаровою кислотою згідно зі способом Н з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-D4)  $\delta$  м.ч. 1,89-2,01 (м, 2H), 2,18 (ушир.с, 1H), 2,27-2,39 (м, 2H), 2,53 (ушир.с, 2H), 3,55 (ушир.с, 2H), 3,59-3,72 (м, 4H), 5,58 (т, J=3,1 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,10 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H). МС (ESI) m/z=266 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 123



(4s)-4-[[6-(1-третил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Приклад 123A

4-хлор-6-(1-третил-1H-піразол-4-іл)піримідин

У реакційній трубці для мікрохвильового нагрівання поєднували 4,6-дихлорпіримідин (480 мг, 3,22 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-третил-1H-піразол (1,28 г, 2,93 ммоль; JP 2005232071), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (82 мг, 0,117 ммоль), карбонат натрію (776 мг, 7,32 ммоль), з наступним додаванням розчинників 2-пропанолу (90 мл) і води (3,0 мл). Колбу закривали і реакційну суміш нагрівали до 108°C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому ректорі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між етилацетатом (2×100 мл) і водою (200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску й одержану речовину очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 7,11-7,22 (м, 6H), 7,28-7,41 (м, 9H), 7,81-7,83 (м, 1H), 8,23-8,26 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,75-8,78 (м, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=423 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 123B

(4s)-4-[[6-(1-третил-1H-піразол-4-іл)піримідин-4-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 10B (80 мг, 0,522 ммоль) і продукту прикладу 123A (243 мг, 0,574 ммоль) згідно зі способом В: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,63 (ушир.с, 1H), 1,76-1,85 (м, 2H), 2,05 (ушир.с, 2H), 2,23-2,32 (м, 2H), 3,11-3,21 (м, 4H), 3,24-3,34 (м, 2H), 5,41 (т, J=3,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,14-7,21 (м, 6H), 7,29-7,36 (м, 9H), 8,05 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,62 (д, J=0,9 Гц, 1H). МС (ESI) m/z=540 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 124

(4s)-4-[[6-(1-піразол-4-іл)піримідин-4-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Суспензію продукту прикладу 123 (76 мг, 0,141 ммоль) у ТГФ (10 мл) обробляли за допомогою Zn розчину HCl (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розподіляли між водним розчином карбонату натрію (1,0 M, 100 мл) і сумішшю хлороформ-ізопропанол (4:1, 200 мл). Органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску й одержану речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці з картриджем Waters Nova-Pak HR C18 6 мкм 60Å Prep-Pak (40×100 мм), використовуючи градієнт від 10% до 100% ацетонітрилу в 10 мм водного розчину ацетату амонію протягом 12 хвилин, при швидкості потоку 70 мл/хвилину з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,70 (ушир.с, 1H), 1,88 (м, 2H), 2,12 (ушир.с, 2H), 2,29-2,36 (м, 2H), 3,12-3,20 (м, 4H), 3,27-3,35 (м, 2H), 5,47 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,17 (д, 0,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 2H), 8,62 (д, J=0,9 Гц, 1H). МС (APCI) m/z=298 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O: 0,5H<sub>2</sub>O: С, 62,73;

Н, 6,58; N, 22,86. Знайдено: С, 62,66; Н, 6,53; N, 22,76.

Приклад 125

(4s)-4-[[6-піридин-4-ілпіримідин-4-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Приклад 125A

4-хлор-6-(піридин-4-іл)піримідин

У пробірку, що герметично закривається, завантажували 4,6-дихлорпіримідин (252 мг, 1,690 ммоль), триметил(феніл)олово (345 мг, 1,432 ммоль), толуол (10 мл) і тетра-кис(трифенілфосфін)-паладій(0) (66,2 мг, 0,057 ммоль). Реакційну суміш дегазували за допомогою азоту і потім нагрівали при 120°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали активоване вугілля і реакційну суміш фільтрували через фриту і концентрували при зниженому тиску. Одержану речовину очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 8,16-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,71-8,79 (м, 2H), 9,11 (д, J=0,9 Гц, 1H). МС (ESI) m/z=192 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 125B

(4s)-4-[[6-піридин-4-ілпіримідин-4-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Комплекс вказаної в заголовку сполуки з бораном одержували з продукту прикладу 10A (48 мг, 0,287 ммоль) і продукту прикладу 125A (55 мг, 0,287 ммоль) згідно зі способом В. Потім обробляли, як описано в способі С, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,74 (ушир.с, 1H), 1,85-1,96 (м, 2H), 2,18 (ушир.с, 2H), 2,29-2,44 (м, 2H), 3,15-3,24 (м, 4H), 3,32-3,37 (м, 2H), 5,55 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,09-8,13 (м, 2H), 8,68-8,72 (м, 2H), 8,83 (д, J=0,9 Гц, 1H). МС (ESI) m/z=309 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 126

(4s)-4-(Піразин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Приклад 126A

(4s)-4-(Піразин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (82,5 мг, 0,49 ммоль) і 2-хлорпіразину (80 мкл, 0,91 ммоль) згідно зі способом І: МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=261 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

Приклад 126B

(4s)-4-(Піразин-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 126A (18,2 мг, 0,074 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,92-1,96 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,36-2,40 (м, 2H), 2,56 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,64-3,74 (м, 4H), 5,49 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,15-8,18 (м, 2H); 8,32 (д, J=1,4 Гц, 1H); МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=232 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O·1,32HCl: С, 55,88; Н, 6,61; N, 15,04. Знайдено: С, 56,22; Н, 6,43; N, 14,68.

Приклад 127

4-[[6-метилпіразин-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Приклад 127A

4-[(6-метилпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9A (101,4 мг, 0,61 ммоль) і 2-хлор-6-метилпіразину (100,7 мг, 0,78 ммоль) згідно зі способом I: МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=261 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

Приклад 127B

4-[(6-метилпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 127A (18,2 мг, 0,074 ммоль) згідно зі способом J: 3,1:1,0 суміш ізомерів [відповідно до інтеграції <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 5,53 (т, J=3,22, основний) і 5,42 (т, J=3,39, другорядний)]. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=246 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O·1,5HCl·0,65H<sub>2</sub>O: C, 53,94; H, 7,05; N, 13,48; Cl, 17,06. Знайдено: C, 54,17; H, 7,26; N, 13,52; Cl, 16,80.

Приклад 128

(4r)-4-[(6-фенілпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Приклад 128A

2-Хлор-6-фенілпіразин

Одержували з 2,6-дихлорпіразину (1,01 г, 6,78 ммоль) і фенілборонової кислоти (946,7 мг, 7,76 ммоль) згідно зі способом K, за винятком того, що продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ДХМ, R<sub>f</sub>=0,37) замість препаративної ВЕРХ: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 7,46-7,53 (м, 3H), 7,94-7,98 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,63 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=191 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 128B

(4r)-4-[(6-фенілпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (163,6 мг, 0,98 ммоль) і продукту прикладу 128A (99,0 мг, 0,52 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,89-2,06 (м, 5H), 2,37 (ушир.с, 1H), 2,97-3,01 (м, 2H), 3,15 (с, 2H), 3,51-3,55 (м, 2H), 5,33 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,50-7,56 (м, 3H), 8,00-8,05 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,94 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=322 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 128C

(4r)-4-[(6-фенілпіразин-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 128B (45,1 мг, 0,14 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,20-2,31 (м, 5H), 2,62 (ушир.с, 2H), 3,34-3,54 (м, 2H), 2,59 (ушир.с, 2H), 3,86-3,91 (м, 4H), 5,56 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,47-4,55 (м, 3H), 8,04-8,08 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,73 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=308 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O·1,25HCl·H<sub>2</sub>O: C, 61,51; H, 6,59; N, 11,33; Cl, 11,95. Знайдено: C, 61,36; H, 6,49; N, 11,30; Cl, 11,93.

Приклад 129

(4r)-4-(1,3-Тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Приклад 129A

(4r)-4-(1,3-Тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 9D (168,7 мг, 1,01 ммоль) і 2-хлортіазолу (162,5 мг, 1,36 ммоль) згідно зі способом I: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,87-2,01 (м, 5H), 2,39 (ушир.с, 1H), 2,94-2,98 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,43-3,48 (м, 2H), 5,12 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=4,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=251 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 129B

(4r)-4-(1,3-Тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 129A (125,7 мг, 0,50 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,07-2,11 (м, 2H), 2,22-2,28 (м, 3H), 2,62 (ушир.с, 1H), 3,46-3,57 (м, 4H), 3,75-3,79 (м, 4H), 5,25 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=3,73 Гц, 1H), 7,20 (д, J=3,73 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=237 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS·1,91HCl: C, 47,11; H, 5,90; N, 9,16. Знайдено: C, 47,47; H, 5,51; N, 9,10.

Приклад 130

(4r)-4-(5-Бром-тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, тозилат

Приклади 130A1 і 130A2

(4r)-4-(5-Бром-тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан (130A1) і (4s)-4-(5-Бром-тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан (130A2)

Розчин продукту прикладу 9A (2,4:1 суміш діастереомерів; 334 мг, 2,0 ммоль) і 2,5-дибромтіазолу піддавали реакції етерифікації, описаної в способі В, з одержанням суміші діастереомерів у вигляді комплексу з N-бораном. Діастереомери розділяли за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, з одержанням 4r-ізомеру як другорядного продукту і 4s-ізомеру як основного продукту. Потім кожен ізомер піддавали процедурі кислотного деборонування, описаній в способі С, з одержанням вказаних у заголовку сполук 130A1 і 130A2. Другорядний продукт 130A1: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,70-1,75 (м, 1H), 1,95-2,13 (м, 4H), 2,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 2,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 2,97 (д, J=1,4 Гц, 1H), 3,01 (д, J=1,4 Гц, 1H), 3,13 (с, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,41 (с, 1H), 5,23 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=315, 317 (M+H)<sup>+</sup>. Основний продукт 130A2: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,67 (с, 1H), 1,85 (с, 1H), 1,89 (с, 1H), 2,13-2,30 (м, 4H), 3,05-3,16 (м, 4H), 3,26 (с, 1H), 5,22 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=315, 317 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 130B

(4r)-4-(5-Бром-тіазол-2-ілоксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, тозилат

Одержували з продукту прикладу 130A1 (32 мг, 0,101 ммоль), додержуючись процедури утворення солі, описаної в способі Н, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,00-2,28 (м, 5H), 2,37 (с, 3H), 2,59 (с, 2H), 3,46 (д, J=12,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,73 (с, 1H), 3,77 (с, 1H), 5,28 (т, J=3,6 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=315, 317 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>BrOS·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 46,82; H, 4,76; N, 5,75. Знайдено: C, 46,72; H, 4,42; N, 5,68.

## Приклад 131

(4s)-4-((5-[4-(Трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)окси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

## Приклад 131A

(4s)-4-((5-[4-(Трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)окси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 20A (65,0 мг, 0,20 ммоль) і 4-(трифторметокси)фенілборонової кислоти (74,8 мг, 0,36 ммоль) згідно зі способом К: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,69-4,73 (м, 2H), 2,03 (ушир.с, 1H), 2,22-2,26 (м, 2H), 2,43 (с, 2H), 3,19-3,24 (м, 6H), 5,42 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,81-6,84 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,43-7,47 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=411 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 131B

(4s)-4-((5-[4-(Трифторметокси)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)окси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 131A (45,7 мг, 0,11 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-1,99 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,31-2,35 (м, 2H), 2,66 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,63-3,73 (м, 4H), 5,41 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,30-7,32 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,59-7,64 (м, 2H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=397 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S· 1,15HCl: 0,35HCl: C, 51,32; H, 4,73; N, 6,30; Cl, 9,17. Знайдено: C, 51,42; H, 4,77; N, 6,29; Cl, 9,05.

## Приклад 132

(4s)-4-[[5-(4-Хлорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]окси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Продукт прикладу 20A (50 мг, 0,152 ммоль) і 4-хлорфенілборонову кислоту (30,9 мг, 0,198 ммоль) обробляли, як описано в прикладі 123A, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді комплексу з N-бораном. Потім його обробляли, як описано в способі С. Одержану суміш у 3N розчині HCl концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,91-2,03 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,27-2,38 (м, 2H), 2,66 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,62-3,76 (м, 4H), 5,40 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,37-7,42 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H). МС (ESI) m/z=347 (M+H).

## Приклад 133

4-{2-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-1,3-тіазол-5-іл}анілін

У пробірці, що герметично закривається, поєднували продукт прикладу 20A (50 мг, 0,152 ммоль), 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)фенілборонову кислоту (46,8 мг, 0,198 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (4,3 мг, 6,08 мкмоль) і водний розчин карбонату натрію (1,0 М, 0,38 мл), з наступним додаванням 2-пропанолу (1,2 мл). Судина нагрівали до 93°C протягом 90 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниже-

ному тиску. Одержану речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці з картриджем Waters Nova-Pak HR C18 6 мкм 60Å Prep-Pak (40 мм ×100мм), використовуючи градієнт від 10% до 100% ацетонітрилу в 10 мМ водному розчині ацетату амонію протягом 12 хвилин, при швидкості потоку 70 мл/хвилину, з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину потім обробляли, як описано в способі С, з одержанням вільної основи. Потім її піддавали взаємодії із сумішшю HCl-діоксан згідно зі способом Н, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,91-2,04 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,28-2,39 (м, 2H), 2,66 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 3,62-3,75 (м, 4H), 5,40 (т, J=3,3 Гц, 1H), 7,17-7,30 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,52-7,63 (м, 2H). МС (ESI) m/z=328 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 134

(4s)-4-(5-(Піридин-3-іл)тіазол-2-ілокси)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, тозилат

Одержували з основного продукту прикладу 130A2 (31 мг, 0,098 ммоль) і піридин-3-ілборонової кислоти, використовуючи реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі Н, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95 (с, 1H), 1,99 (с, 1H), 2,20 (с, 1H), 2,31 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,66 (с, 2H), 3,55-3,75 (м, 6H), 5,43 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,45-8,49 (м, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=314 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 135

(4r)-4-(5-(Піридин-3-іл)тіазол-2-ілокси)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, тозилат

Одержували з другорядного продукту прикладу 130A1 (40 мг, 0,127 ммоль) і піридин-3-ілборонової кислоти, використовуючи реакцію поєднання Сузукі при нагріванні в мікрохвильовій печі, описану в способі G, і процедуру утворення солі, описану в способі Н, з одержанням вказаної в заголовку сполуки:

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,04-2,30 (м, 5H), 2,36 (с, 3H), 2,65 (с, 2H), 3,43-3,84 (м, 6H), 5,35 (т, J=3,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,99 (дт, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e=314 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 1,05C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,18; H, 5,59; N, 8,50. Знайдено: C, 59,02; H, 5,43; N, 8,55.

## Приклад 136

(4s)-4-[(5-піримідин-5-іл-1,3-тіазол-2-іл)окси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

## Приклад 136A

(4s)-4-[(5-піримідин-5-іл-1,3-тіазол-2-іл)окси]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 20A (95,2 мг, 0,29 ммоль) і піримідин-5-ілборонової кислоти (59,2 мг, 0,48 ммоль) згідно зі способом К: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,70-1,74 (м, 2H), 2,05 (ушир.с, 1H), 2,21-2,25 (м, 2H), 2,45 (с, 2H), 3,20-3,25 (м, 6H), 5,29 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H),

8,81 (с, 2H), 9,13 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=329 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 136В

(4s)-4-[[5-(піримідин-5-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, гідрохлорид

Одержували з продукту прикладу 136А (17,3 мг, 0,053 ммоль) згідно зі способом J: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,95-2,00 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,31-2,36 (м, 2H), 2,68 (ушир.с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,63-3,75 (м, 4H), 5,47 (т, J=3,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 9,07 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=315 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2HCl: С, 49,62; Н, 5,20; N, 14,46. Знайдено: С, 49,86; Н, 5,23; N, 14,26.

#### Приклад 137

(4s)-4-[[5-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

До розчину продукту прикладу 20А (80 мг, 0,243 ммоль), у ДМФА (2,5 мл) додавали 2-метоксипіримідин-5-ілборонову кислоту (70,4 мг, 0,457 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (8,5 мг, 0,012 ммоль) і карбонат цезію (206 мг, 0,632 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (30 мл) і розподіляли між етилацетатом (2×30 мл) і водою (30 мл). Органічні шари поєднували і промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили (сульфат натрію) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням комплексу N-борану, що потім обробляли, як описано в способі С. Одержану суміш у 3N розчині HCl концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,94-2,02 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 2,62-3,79 (м, 4H), 4,04 (с, 3H), 5,43 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,71-8,75 (м, 2H). МС (ESI) m/z=345 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·1,3HCl: С, 52,11; Н, 5,48; N, 14,30. Знайдено: С, 52,08; Н, 5,52; N, 14,33.

#### Приклад 138

(4s)-4-[[5-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

До розчину продукту прикладу 20А (62 мг, 0,188 ммоль) у ДМФА (2,0 мл) додавали 2-(піролідин-1-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піримідин (78 мг, 0,283 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (6,6 мг, 9,42 мкмоль) і карбонат цезію (153 мг, 0,471 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли метанолом (4,0 мл), фільтрували й очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що міс-

тять бажаний комплекс із N-бораном, поєднували, концентрували в умовах вакууму й обробляли, як описано в способі С. Одержану вільну основу перетворювали на тозилат з використанням процедури, описаної в способі Н: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-2,01 (м, 2H), 2,11-2,17 (м, 4H), 2,18-2,23 (м, 1H), 2,27-2,34 (м, 2H), 2,36 (с, 12H), 2,65 (ушир.с, 2H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,62-3,75 (м, 8H), 5,43 (т, J=3,5 Гц, 1H), 7,19-7,26 (м, 8H), 7,55 (с, 1H), 7,67-7,73 (м, 8H), 8,72 (с, 2H). МС (APCI) m/z=384 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 139

(4s)-4-[[5-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

До розчину продукту прикладу 20А (75 мг, 0,228 ммоль) у ДМФА (2,0 мл) додавали 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іл)піперазин (99 мг, 0,342 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (8,0 мг, 0,011 ммоль) і карбонат цезію (186 мг, 0,570 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли метанолом (2,0 мл), фільтрували й очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, градієнт 5-95% ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять вільну основу, поєднували, концентрували в умовах вакууму і потім обробляли, як описано в способі Н, з одержанням тозилату: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,92-2,00 (м, 2H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,27-2,34 (м, 2H), 2,36 (с, 9H), 2,65 (ушир.с, 2H), 3,39-3,45 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 3,61-3,76 (м, 4H), 3,91-3,97 (м, 4H), 5,41 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,18-7,24 (м, 6H), 7,26 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,66-7,73 (м, 6H), 8,04 (дд, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H). МС (ESI) m/z=398 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>·2,75Tso: С, 55,50; Н, 5,67; N, 8,04. Знайдено: С, 55,31; Н, 5,88; N, 7,93.

#### Приклад 140

(4s)-4-[[5-(1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Продукт прикладу 20В (100 мг, 0,304 ммоль), 1H-піразол (32,1 мг, 0,471 ммоль), ацетилацетонат заліза (32,2 мг, 0,091 ммоль), оксид міді (II) (24 мг, 0,030 ммоль) і карбонат цезію (198 мг, 0,608 ммоль) суспендували в ДМФА (0,5 мл) і перемішували при 90°C протягом 60 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли метанолом (3,0 мл), фільтрували й очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до рН 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять вільну основу, поєднували, концентрували в умовах вакууму і потім обробляли за допомогою метанолу (0,3 мл) і суміші HCl-діетиловий ефір (0,5 М, 3 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній

температурі осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,90-2,01 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,27-2,38 (м, 2H), 2,66 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,61-3,75 (м, 4H), 5,42 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,50 (т,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС (ESI)  $m/z=303$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\cdot 1,2\text{HCl}$ : С, 52,05; Н, 5,59; N, 16,19. Знайдено: С, 52,14; Н, 5,79; N, 15,83.

#### Приклад 141

(4s)-4-([5-(1-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

#### Приклад 141A

(4s)-4-([5-(1-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан, комплекс із N-бораном

До розчину продукту прикладу 20B (1,06 г, 3,23 ммоль) у ДМФА (32 мл) додавали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-триметил-1H-піразол (1,83 г, 4,20 ммоль; JP 2005232071), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (113 мг, 0,161 ммоль) і карбонат цезію (2,57 г, 7,87 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між водою (250 мл) і етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску й одержану речовину очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,62-1,72 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 1H), 2,16-2,24 (м, 2H), 2,39 (ушир.с, 2H), 3,11-3,24 (м, 6H), 5,17 (т,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,11-7,22 (м, 6H), 7,29-7,36 (м, 9H), 7,43 (д,  $J=0,6$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=0,6$  Гц, 1H). МС (APCI)  $m/z=545$  ( $\text{M}-\text{BH}_3+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 141B

(4s)-4-([5-(1-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Суспензію продукту прикладу 141A (60 мг, 0,107 ммоль) в ацетоні (3,0 мл), обробляли за допомогою HCl (3н, 1,0 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали гідроксид натрію (2,5 М, 2,0 мл) і реакційну суміш розподіляли між водою (50 мл) і хлороформом (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску й одержану речовину очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 1,79-1,88 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,32-2,39 (м, 2H), 2,65 (ушир.с, 2H), 3,43-3,59 (м, 6H), 5,25 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,12-7,20 (м, 6H), 7,29-7,36 (м, 9H), 7,45 (с, 1H), 7,73 (с, 1H). МС (APCI)  $m/z=545$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 142

(4s)-4-([5-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

Розчин продукту прикладу 20A (120 мг, 0,365 ммоль) у 2-пропанолі (2,5 мл) поєднували з 1-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-

2-іл)-1H-піразолом (103 мг, 0,438 ммоль), хлоридом біс(трифенілфосфін)паладій(II) (12,8 мг, 0,018 ммоль) і водним розчином карбонату натрію (1,0 М, 0,91 мл). Реакційну суміш дегазували за допомогою азоту і потім нагрівали при перемішуванні при 100°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш пропускали через фриту зі скловолокна, концентрували, розчиняли в ДМФА (2 мл) і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять і бажану вільну основу і N-борановий комплекс, поєднували і концентрували в умовах вакууму. Потім їх обробляли, як описано в способі С. Одержану суміш у 3н розчині HCl концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді тригідрохлориду:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 0,93 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H), 1,91 (гексан, 7,4 Гц, 2H), 1,96-2,02 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,27-2,37 (м, 2H), 2,66 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 3,63-3,75 (м, 4H), 4,19 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 5,38 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,08 (с, 1H). МС (ESI)  $m/z=345$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\cdot 2,75\text{HCl}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ : С, 47,27; Н, 6,20; N, 12,25; Cl, 21,32. Знайдено: С, 46,98; Н, 6,21; N, 12,60; Cl, 21,18.

#### Приклад 143

(4s)-4-([5-(1-ізобутил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан

До розчину продукту прикладу 20A (95 мг, 0,289 ммоль) у ДМФА (2,5 мл) додавали 1-ізобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол (87 мг, 0,346 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (10,1 мг, 0,014 ммоль) і карбонат цезію (235 мг, 0,722 ммоль). Реакційну суміш продували азотом і потім нагрівали при перемішуванні при 65°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали метанол (2,0 мл) і реакційну суміш пропускали через фриту зі скловолокна (і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 М розчин бікарбонату амонію, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, з УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять комплекс із N-бораном, поєднували і концентрували в умовах вакууму. Потім їх обробляли, як описано в способі С. Одержану суміш у 3н розчині HCl концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 0,91 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1,90-2,01 (м, 2H), 2,10-2,24 (м, 2H), 2,28-2,36 (м, 2H), 2,64 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,61-3,75 (м, 4H), 3,95 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 5,34 (т,  $J=3,4$  Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H).

МС (ESI)  $m/z=359$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·1HCl·0,25H<sub>2</sub>O: C, 57,13; H, 6,94; N, 14,03; Cl, 8,88. Знайдено: C, 57,08; H, 7,07; N, 14,13; Cl, 8,92.

#### Приклад 144

(4s)-4-[[5-(1-ацетил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

#### Приклад 144A

(4s)-4-[[5-(Піразол-4-іл)-тіазол-2-ілоксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, бісгідрохлорид

Продукт прикладу 141A (128 мг, 0,229 ммоль) обробляли, як описано в способі L. Одержану суміш у 3н розчині HCl концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-2,01 (м, 2H), 2,22 (с, 1H), 2,27-2,37 (м, 2H), 2,66 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,62-3,75 (м, 4H), 5,40 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 8,22 (с, 2H). МС (APCI)  $m/z=303$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2HCl: C, 48,00; H, 5,37; N, 14,93; Cl, 18,89. Знайдено: C, 47,86; H, 5,64; N, 14,57; Cl, 18,58.

#### Приклад 144B

(4s)-4-[[5-(1-ацетил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Суспензію продукту прикладу 144A (80 мг, 0,213 ммоль) в оцтовій кислоті (1,0 мл) обробляли за допомогою оцтового ангідриду (1,00 г, 9,80 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували досуха і додавали метанол (1,0 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-2,01 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,65 (ушир.с, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,62-3,75 (м, 4H), 5,39 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,47 (с, 1H). МС (APCI)  $m/z=345$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·1,5HCl: C, 51,16; H, 5,43; N, 14,04. Знайдено: C, 51,42; H, 5,19; N, 13,81.

#### Приклад 145

(4s)-4-[[5-(5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

До розчину продукту прикладу 20A (139 мг, 0,422 ммоль) у 2-пропанолі (2,7 мл) додавали 5-метил-1-феніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол (100 мг, 0,352 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (12,4 мг, 0,018 ммоль) і водний розчин карбонату натрію (1,0 M, 0,88 мл). Реакційну суміш дегазували за допомогою азоту і перемішували при 100°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш пропускали через фриту зі скловолна, концентрували, розчиняли в MeOH (2,0 мл) і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 M водний розчин амонійбікарбонат, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію) протя-

гом 22 хвилин, с УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять і бажану вільну основу і N-борановий комплекс, поєднували, концентрували в умовах вакууму й обробляли, як описано в способі C. Одержану суміш у 3н розчині HCl концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-2,02 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,21-2,36 (м, 2H), 2,37-2,43 (м, 3H), 2,66 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,60-3,77 (м, 4H), 5,38 (ушир.с, 1H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,45-7,53 (м, 3H), 7,53-7,60 (м, 2H), 7,71-7,78 (м, 1H). МС (ESI)  $m/z=393$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 146

(4s)-4-[[5-ізоксазол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

До розчину продукту прикладу 20A (100 мг, 0,304 ммоль) у 2-пропанолі (2,0 мл) додавали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)ізоксазол (71,1 мг, 0,365 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (10,7 мг, 0,015 ммоль) і водний розчин карбонату натрію (1,0 M, 0,76 мл). Реакційну суміш дегазували за допомогою азоту і нагрівали при перемішуванні при 100°C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш пропускали через фриту зі скловолна, концентрували, розчиняли в MeOH (2,0 мл) і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters® XTerra RP18 5 мкм, 30×100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвилину, 5-95% градієнт ацетонітрилу в буфері (0,1 M розчин бікарбонату амонію, доводили до pH 10 за допомогою гідроксиду амонію) протягом 22 хвилин, с УФ детекцією при 254 нм]. Фракції, що містять бажану вільну основу і N-борановий комплекс, поєднували, концентрували в умовах вакууму й обробляли, як описано в способі C. Одержану речовину переносили в 3н розчин HCl, концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді тригідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,90-2,02 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,25-2,39 (м, 2H), 2,64 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,60-3,75 (м, 4H), 5,36 (т, J=3,3 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,43 (с, 1H). МС (ESI)  $m/z=304$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·2,95HCl·0,45NH<sub>4</sub>Cl: C, 41,42; H, 5,04; N, 11,11. Знайдено: C, 41,35; H, 4,99; N, 11,05.

#### Приклад 147

(4s)-4-[(4-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

#### Приклад 147A

(4s)-4-[(4-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (600 мг, 3,59 ммоль) і 2,4-дибромтіазолу (1047 мг, 4,31 ммоль) згідно зі способом B: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,70-1,78 (м, 2H), 1,96 (ушир.с, 1H), 2,11-2,19 (м, 2H), 2,36 (ушир.с, 2H), 3,14 (ушир.с, 2H), 3,15-3,24 (м, 4H), 5,21 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H). МС (APCI)  $m/z=329$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 147B

(4s)-4-[(4-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 147A (455 мг, 1,38 ммоль) згідно зі способом С: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,68 (ушир.с, 1H), 1,83-1,93 (м, 2H), 2,19 (ушир.с, 2H), 2,21-2,30 (м, 2H), 3,10-3,16 (м, 4H), 3,25-3,29 (м, 2H), 5,22 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H). МС (ESI) m/z=315/317 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>OS·0,3H<sub>2</sub>O: С, 44,95; Н, 4,90; N, 8,74. Знайдено: С, 44,78; Н, 4,62; N, 8,60.

## Приклад 148

(4s)-4-[(4-бром-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Комплекс із N-бораном вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 9D (117 мг, 0,700 ммоль) і 2,4-дибромтіазолу (191 мг, 0,784 ммоль) згідно зі способом В. Потім його обробляли, як описано в способі С, з одержанням вільної основи, що потім перетворювали на фумарат з використанням процедури, описаної в способі Н: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 2,05-2,12 (м, 2H), 2,18-2,28 (м, 3H), 2,60 (ушир.с, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,54 (ушир.с, 2H), 3,70-3,80 (м, 2H), 5,28 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,69 (с, 2H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 6,93 (с, 1H). МС (ESI) m/z=315/317 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>OS·1,15C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С, 44,43; Н, 4,40; N, 6,24. Знайдено: С, 44,62; Н, 4,36; N, 6,12.

## Приклад 149

(4s)-4-[(4-хлор-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

## Приклад 149A

(4s)-4-[(4-хлор-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Одержували з продукту прикладу 10A (66 мг, 0,395 ммоль) і 2,4-дихлортіазолу (66,9 мг, 0,435 ммоль) згідно зі способом В: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,64-1,86 (м, 2H), 1,96 (ушир.с, 1H), 2,06-2,22 (м, 2H), 2,36 (ушир.с, 2H), 3,10-3,25 (м, 6H), 5,20 (т, 3,4 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z=300 (M+NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

## Приклад 149B

(4s)-4-[(4-хлор-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Вільну основу одержували з продукту прикладу 149A (80 мг, 0,281 ммоль) згідно зі способом С. Одержану речовину переносили в 3н розчин HCl, концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,91-2,02 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,24-2,33 (м, 2H), 2,63 (ушир.с, 2H), 3,57 (ушир.с, 2H), 3,61-3,81 (м, 4H), 5,37 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H). МС (ESI) m/z=271 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>OS·1,0HCl: С, 46,91; Н, 5,25; N, 9,12; Cl, 23,08. Знайдено: С, 46,64; Н, 5,01; N, 8,92; Cl, 23,06.

## Приклад 150

(4s)-4-[(4-(1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

У пробірці, що герметично закривається, поєднували продукт прикладу 147A (50 мг, 0,152

ммоль),

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-тритил-1H-піразол (86 мг, 0,198 ммоль); JP 2005232071), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (5,3 мг, 7,60 мкмоль), карбонат цезію (121 мг, 0,371 ммоль) і ДМФА (1,5 мл). Пробірку нагрівали при 65°C протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між етилацетатом (3×10 мл) і водою (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням тритил-захищеного комплексу N-борану у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину потім обробляли, як описано в способі L, з одержанням вільної основи. Потім її піддавали взаємодії з моногідратом паратолульсульфонові кислоти згідно зі способом Н з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді бістозилату: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,91-2,01 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,27-2,34 (м, 2H), 2,36 (с, 6H; Tso), 2,68 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,63-3,77 (м, 4H), 5,46 (т, J=3,4 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 4H; Tso), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 4H; Tso), 8,35 (с, 2H). МС (ESI) m/z=303 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS·2,2Tso 0,7H<sub>2</sub>O: С, 52,63; Н, 5,37; N, 8,07. Знайдено: С, 52,46; Н, 5,19; N, 8,21.

## Приклад 151

(4s)-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

До розчину продукту прикладу 147A (71 мг, 0,216 ммоль) у 2-пропанолі (3,0 мл) і воді (1,0 мл) додавали фенілборонову кислоту (34,2 мг, 0,280 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (6,1 мг, 8,6 мкмоль) і водний розчин карбонату натрію (2,5 М, 0,54 мл). Реакційну суміш дегазували за допомогою азоту і потім нагрівали при перемішуванні при 90°C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (5,0 мл), пропускали через фриту зі скловолокна, концентрували й очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням комплексу N-борану. Потім його обробляли, як описано в способі С. Одержану речовину переносили в 3н розчин HCl, концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,93-2,03 (м, 2H), 2,22 (ушир.с, 1H), 2,31-2,41 (м, 2H), 2,73 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 3,67-3,77 (м, 4H), 5,51 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,33-7,47 (м, 2H), 7,77-7,90 (м, 2H). МС (ESI) m/z=313 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 152

(4s)-4-[(4-піридин-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Продукт прикладу 147A (65 мг, 0,198 ммоль) розчиняли в 2-пропанолі (1,5 мл). Додавали піридин-4-боронову кислоту (31,6 мг, 0,257 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (5,6 мг, 7,90 мкмоль) і водний розчин карбонату натрію (1,0 М,

0,49 мл) і реакційну суміш дегазували за допомогою азоту і нагрівали при перемішуванні при 90°C протягом 1,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (5,0 мл), пропускали через фритту зі скловолна, концентрували й очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням комплексу N-борану. Потім його обробляли, як описано в способі С. Одержану речовину переносили в 3н розчин HCl, концентрували досуха і перемішували в суміші 10:1 діетиловий ефір/MeOH. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлориду:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,92-2,08 (м, 2H), 2,23 (ушир.с, 1H), 2,28-2,40 (м, 2H), 2,75 (ушир.с, 2H), 3,61 (ушир.с, 2H), 3,75 (ушир.с, 4H), 5,62 (т, J=3,3 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,50 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,80 (д, J=6,4 Гц, 2H). МС (APCI)  $m/z=314$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2,15\text{HCl} \cdot 2,35\text{H}_2\text{O}$ : С, 47,03; Н, 6,00; N, 9,68; Cl, 17,56. Знайдено: С, 47,20; Н, 6,25; N, 9,62; Cl, 17,56.

#### Приклад 153

(4s)-4-[(4-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]-1-азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]декан

У реакційній трубці для мікрохвильового нагрівання поєднували продукт прикладу 147A (70 мг, 0,213 ммоль), піридин-3-ілборонову кислоту (26,1 мг, 0,213 ммоль), біс(трифенілфосфін)-паладій(II)хлорид (5,2 мг, 7,45 мкмоль) і карбонат натрію (56,4 мг, 0,532 ммоль) з наступним додаванням розчинників 2-пропанолу (2,5 мл) і води (0,83 мл). Трубку герметично закривали і реакційну суміш нагрівали до 105°C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли 2-пропанолом (5,0 мл), пропускали через фритту зі скловолна, концентрували й очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням комплексу N-борану. Потім його обробляли, як описано в способі С, з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,71 (ушир.с, 1H), 1,86-1,93 (м, 2H), 2,24-2,34 (м, 4H), 3,14-3,22 (м, 4H), 3,31-3,35 (м, 2H), 5,37 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,46 (ддд, J=8,1, 4,9, 0,8 Гц, 1H), 8,25 (ддд, J=8,2, 2,1, 1,5 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=4,9, 1,5 Гц, 1H), 9,00 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H). МС (APCI)  $m/z=314$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 154

2-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]дек-4-ілокси]-N-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-карбоксамід

#### Приклад 154A

2-бром-N-(піридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід

Етил 2-бромтіазол-4-карбоксилат (97 мг, 0,409 ммоль) розчиняли в суміші розчинників етанолу (15 мл) і води (7,5 мл) і обробляли за допомогою водного розчину гідроксиду натрію (2,50 М, 2,54 мл). Суміш перемішували при 35°C протягом 30 хвилин і потім розподіляли між етилацетатом (100 мл) і HCl (1,0 М, 100 мл). Органічну фазу сушили (сульфат натрію) і концентрували з одержанням карбонової кислоти у виді білої твердої речовини. До розчину цієї речовини в піридині (5 мл) додавали 4-амінопіридин (46,1 мг, 0,490 ммоль), HOBT (78

мг, 0,511 ммоль), DMAP (10,0 мг, 0,082 ммоль) і EDAC (117 мг, 0,613 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім фільтрували через фритту. Фільтрат концентрували у вакуумі й очищували за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка з картриджем Waters Nova-Pak HR C18 6 мкм 60Å Prep-Pak (40×100 мм), 10%-100% градієнт ацетонітрилу в 10 мм водного розчину ацетату амонію протягом 12 хвилин, при швидкості потоку 70 мл/хвилину] з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 7,83-7,90 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,43-8,46 (м, 2H). МС (ESI)  $m/z=284/286$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 154B

2-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]дек-4-ілокси]-N-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Комплекс із N-бораном вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 10A (32,3 мг, 0,194 ммоль) і продукти прикладу 154A (50 мг, 0,176 ммоль) згідно зі способом В. Потім його обробляли, як описано в способі С, з одержанням вільної основи, що перетворювали на фумарат з використанням процедури, описаної в способі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,92-2,04 (м, 2H), 2,21 (ушир.с, 1H), 2,29-2,38 (м, 2H), 2,70 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 3,64-3,82 (м, 4H), 5,62 (т, J=3,1 Гц, 1H), 6,71 (с, 2H;  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ), 7,85-7,87 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,46 (д, J=4,6 Гц, 2H). МС (ESI)  $m/z=357$  (M+H) $^+$ . Аналітично розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,55\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1,65\text{H}_2\text{O}$ : С, 51,35; Н, 5,25; N, 9,90. Знайдено: С, 51,52; Н, 5,47; N, 9,75.

#### Приклад 155

2-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]дек-4-ілокси]-N-(4-хлорфеніл)-1,3-оксазол-4-карбоксамід

#### Приклад 155A

2-хлор-N-(4-хлорфеніл)оксазол-4-карбоксамід

Одержували з етил 2-хлороксазол-4-карбоксилату (83,5 мг, 0,475 ммоль) і 4-хлораніліну (60,5 мг, 0,475 ммоль), як описано в прикладі 154A:  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМС- $\text{d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,37-7,45 (м, 2H), 7,81-7,89 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 10,45 (с, 1H). МС (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z=274$  (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ .

#### Приклад 155B

2-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]дек-4-ілокси]-N-(4-хлорфеніл)-1,3-оксазол-4-карбоксамід

Комплекс із N-бораном вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 10A (38,9 мг, 0,233 ммоль) і продукту прикладу 155A (57 мг, 0,222 ммоль), використовуючи способи, описані в прикладі 122. Потім його перетворювали спочатку у вільну основу, як описано в способі С, а потім у фумарат згідно зі способом Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,93-2,05 (м, 2H), 2,20 (ушир.с, 1H), 2,26-2,36 (м, 2H), 2,70 (ушир.с, 2H), 3,57 (ушир.с, 2H), 3,59-3,77 (м, 4H), 5,36 (ушир.с, 1H), 6,66-6,75 (м, 2H), 7,31-7,40 (с, 2H;  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ), 7,64-7,72 (м, 2H), 8,05-8,15 (с, 1H). МС (APCI)  $m/z=374$  (M+H) $^+$ .

#### Приклад 156

2-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1. $^{3,7}$ ]дек-4-ілокси]-N-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксамід

#### Приклад 156A

2-хлор-N-фенілоксазол-4-карбоксамід



Одержували з етил 2-хлороксазол-4-карбоксилату (45,4 мг, 0,258 ммоль) і аніліну (24 мг, 0,258 ммоль), як описано в прикладі 154A:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 7,13-7,18 (м, 1H), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,65-7,71 (м, 2H), 8,53 (с, 1H). МС (APCI)  $m/z=223$  (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 156B

2-[(4s)-1-Азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-N-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксамід

Комплекс із N-бораном вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 10A (33 мг, 0,198 ммоль) і продукту прикладу 156A (42 мг, 0,189 ммоль), використовуючи способи, описані в Прикладі 122. Потім його обробляли, як описано в способі C, з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,70 (ушир.с, 1H), 1,86-1,95 (м, 2H), 2,23-2,32 (м, 4H), 3,13-3,19 (м, 4H), 3,32-3,36 (м, 2H), 5,30 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H), 8,04 (с, 1H). МС (ESI)  $m/z=340$  (M+H)<sup>+</sup>. Аналітично розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0,05H<sub>2</sub>O: C, 67,06; H, 6,25; N, 12,35. Знайдено: C, 66,77; H, 6,04; N, 12,73.

Приклад 157

(4s)-4-[(5-3-бромфеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]оксі]-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Одержували з продукту прикладу 10B і 2-(3-бромфеніл)-5-хлор-1,3,4-тіадіазолу (Zubets, I.V.; Boikov, Yu.A.; Viktorovskii, I.V.; V'yunov, K.A. Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii, 1986, 10, 1416-1419) згідно зі способом B:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,02 (м, 1H), 7,86 (д, J=9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9 Гц, 1H), 7,49 (т, J=9 Гц, 1H), 5,28 (м, 1H), 3,2-3,15 (м, 3H), 3,02-3,0 (м, 5H), 2,16-2,13 (м, 5H), 1,84-1,79 (2H), 1,56 (м, 1). МС (ESI)  $m/z=394$ , 392 (M+H)<sup>+</sup> (4%); 136 (100%).

Приклад 158

(4s)-4-[5[1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]1,3,4-тіадіазол-2-іл]фенол

Приклад 158A

2-(4-(бензилокси)феніл)-5-бром-1,3,4-тіадіазол  
Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-(бензилокси)бензоїлхлориду, використовуючи методику, описану в Vachal, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157-7161.

Приклад 158B

(4s)-4-[(5-[4-(бензилокси)феніл]-1,3,4-тіадіазол-2-іл]оксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, комплекс із N-бораном

Сполуку, одержану в прикладі 158A, поєднували зі сполукою, одержаною у прикладі 10A, використовуючи методику, описану в способі A.

Приклад 158C

(4s)-4-[(5-[4-(бензилокси)феніл]-1,3,4-тіадіазол-2-іл]оксі)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан

Сполука, одержана в прикладі 158B, перетворювали на вказану у заголовку сполуку згідно зі способом C.

Приклад 158D

(4s)-4-[5[1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-4-ілокси]-1,3,4-тіадіазол-2-іл]фенол

Сполуку, одержану в прикладі 158C, гідрували (~15 ф/кВ.дюйм=1,055 кг/см<sup>2</sup>) у присутності паладію на вуглеці (~10% мас.) у етанолі. Видалення розчинника за допомогою фільтрації і концентру-

вання у вакуумі давало в результаті вказану в заголовку сполуку.

Приклад 159

(4s)-N-Піридин-3-іл-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін біс(4-метилбензолсульфонат), напівгідрат

Піридин-3-амін (143 мг, 1,52 ммоль) додавали до розчину 1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-ону (151 мг, 1,00 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл). Додавали безводний сульфат натрію (1,82 г, 12,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 10 хвилин додавали триацетоксиборгидрид натрію (412 мг, 1,94 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю з промиванням хлороформом (5 мл). Фільтрат концентрували в умовах вакууму і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюювали сумішшю хлороформ-метанол-концентрований гідроксид амонію, 90:10:1) з одержанням безбарвної смоли. Її поєднували з моногідратом 4-метилбензолсульфонові кислоти (29 мг) у киплячій суміші етилацетату (5 мл) і EtOH (0,5 мл) і прохолоджували до кімнатної температури. Через 30 годин продукт збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом (2 мл) і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол-D<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,91-2,00 (м, 3H), 2,14-2,33 (м, 5H), 2,36 (с, 6H), 3,57 (с, 2H), 3,69 (с, 4H), 4,03 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 4H), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 4H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,81-7,87 (м, 1H), 8,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 м.ч. (д, J=2,8 Гц, 1H). МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z=230$  (M+H)<sup>+</sup>; Аналітично розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>·2C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O: C, 57,71; H, 6,23; N, 7,21. Знайдено: C, 57,78; H, 6,03; N, 7,19.

Приклад 160

(4s)-N-(5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-амін, 4-метилбензолсульфонат

Сульфат магнію (1,80 г, 15 ммоль) і 5-бром-6-хлорпіридин-3-амін (310 мг, 1,49 ммоль) додавали до розчину 1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-4-ону (151 мг, 1,00 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл). Одержану суспензію перемішували протягом 10 хвилин, потім додавали триацетоксиборгидрид натрію (412 мг, 1,94 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, потім концентрували в умовах вакууму досуха. Білий твердий залишок суспендували в етилацетаті (3 мл), наносили зверху на колонка із силікагелем і елюювали за допомогою суміші хлороформ-метанол-концентрований гідроксид амонію (90:10:1) з одержанням рожевої твердої речовини. Ця речовина нагрівали з етилацетатом (3 мл) і додавали розчин моногідрату 4-метилбензолсульфонові кислоти (40 мг, 1 екв.) у теплому етилацетаті (1 мл). Додавали додаткову кількість етилацетату (3 мл) і EtOH (3 мл) при нагріванні, доводячи суміш до гомогенності. Після охолодження до кімнатної температури і далі до -10°C суміш фільтрували і збирали тверду речовину, промивали етилацетатом (3 мл) і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку

ку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,91 (ушир.д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 2,11-2,21 (м, 1H), 2,22-2,32 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,59-3,72 (м, 4H), 3,91 (с, 1H), 7,23 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,47 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,85 м.ч. (д,  $J=2,8$  Гц, 1H); МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=342/344/346$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; Аналітично розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ClBr} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : С, 48,99; Н, 4,89; N, 8,16. Знайдено: С, 48,95; Н, 4,66; N, 8,02.

#### Приклад 161

(4s)-N-[6-(1H-індол-6-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан-4-амін

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки одержували з продукту прикладу 65A (150 мг, 0,57 ммоль) і індол-6-боронової кислоти (190 мг, 1,2 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,70 (с, 1H), 1,82-1,92 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 2,28 (д,  $J=11,2$  Гц, 2H), 3,13-3,29 (м, 4H), 3,31-3,44 (м, 4H), 3,84 (с, 1H), 7,18 (дд,  $J=8,6$ , 2,9 Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,54-7,68 (м, 1H), 7,97 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 8,03 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 8,13 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=345$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 162

(4s)-N-[6-(1H-індол-3-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан-4-амін

#### Приклад 162A

(4s)-N-[6-(1-бензолсульфоніл-1H-індол-3-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан-4-амін

Одержували з продукту прикладу 65A (150 мг, 0,569 ммоль) і 1-фенілсульфоніл-1H-індол-3-ілборонової кислоти (350 мг, 1,2 ммоль; Aldrich) згідно зі способом Е: МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=485$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Приклад 162B

(4s)-N-[6-(1H-індол-3-іл)піридин-3-іл]-1-азатрицикло[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]декан-4-амін

Розчин продукту прикладу 162A (50 мг, 0,103 ммоль) і карбонату калію (34 мг, 0,25 ммоль) у метанолі (3 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Після охолодження розчинник видаляли, залишок розчиняли у воді і суміш екстрагували за допомогою етилацетату (3 $\times$ ). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням вільної основи вказаної в заголовку сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{D}_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,68 (с, 1H), 1,86 (д,  $J=14,9$  Гц, 2H), 1,96 (с, 2H), 2,29 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H), 3,09-3,29 (м, 8H), 3,81 (с, 1H), 7,01-7,24 (м, 3H), 7,40 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,50-7,61 (м, 2H), 7,98 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z=345$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Композиції за даним винаходом

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. Композиції включають сполуки за даним винаходом, сформульовані разом з одним або декількома нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями. Фармацевтичні композиції можуть бути сформульовані для перорального введення у твердій або рідкій

формі, для парентеральної ін'єкції або для ректального введення.

Термін "фармацевтично прийнятний носій", як він використовується в даній заявці, означає нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, інкапсулювальна речовина або допоміжна речовина для формулювання композиції будь-якого типу. Деякі приклади речовин, що можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу і її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза й ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; олія какао і воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, олія насіння бавовнику, сафлорова олія, кунжутна олія, маслинова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні речовини, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатно-буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні мастильні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, агенти вивільнення, агенти покриття, підсолоджувачі, віддушки й ароматизатори, консерванти й антиоксиданти також можуть бути присутнім у композиції, якщо фахівець, що займається складанням фармацевтичної композиції, вважає це необхідним.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити людині й іншим ссавцям перорально, ректально, парентерально, інтрацестерально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (наприклад, у формі порошків, мазей або крапель), букально або у формі перорального або назального спрею. Термін "парентерально", як він використовується в даній заявці, стосується способу введення, включаючи внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтраперитонеальну, інтратермальну, підшкірну, внутрішньосуглобову ін'єкцію і інфузію.

Фармацевтичні композиції для парентеральної ін'єкції включають фармацевтично прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії і стерильні порошки для реструктурування в стерильні розчини або дисперсії для ін'єкцій. Приклади придатних водяних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або наповнювачів включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і т.п. і придатні суміші таких речовин), рослинні олії (такі як маслинова олія) і використовувані для ін'єкцій органічні складні ефіри, такі як етилолеат, або придатні суміші таких речовин. Придатну текучість композиції можна підтримувати, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок, у випадку дисперсій, і шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Ці композиції також можуть містити ад'юванти, такі як консерванти, змочувальні речовини, емульгатори і диспергувальні речовини. Забезпечити

запобігання дії мікроорганізмів можна за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти і т.п. Також може бути бажаним включення ізотонічних речовин, наприклад, цукрів, хлориду натрію і т.п. Пролонговану абсорбцію фармацевтичної форми для ін'єкцій можна одержати шляхом використання речовин, що уповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину.

У деяких випадках, для продовження часу дії ефект лікарського засобу, часто бажано сповільнити абсорбцію лікарського засобу з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це можна здійснити шляхом використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини з низкою водорозчинності. Швидкість абсорбції лікарського засобу може залежати від швидкості його розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. Альтернативно, парентеральний лікарський засіб, що вводиться, можна вводити шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному носії.

Суспензії, крім активних сполук, можуть містити суспендувальні речовини, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метакрилат алюмінію, бентоніт, агар-агар, трагакант і суміші таких речовин.

Якщо це бажано, і для більш ефективного їхнього розподілу сполуки за даним винаходом можуть бути включені в системи повільного вивільнення або спрямованої доставки, такі як полімерні матриці, ліпосоми і мікросфери. Їх можна стерилізувати, наприклад, за допомогою фільтрації через фільтр, що уловлює бактерії, або шляхом включення стерилізовувальних речовин у формі стерильної твердої композиції, яку можна розчиняти в стерильній воді або будь-якому іншому стерильному використовуваному для ін'єкцій середовищі безпосередньо перед використанням.

Використовувані для ін'єкцій депо форми одержують шляхом утворення мікроінкапсульованих матриць лікарського засобу в біорозкладаних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу і полімеру і природи конкретного використовуваного полімеру, можна контролювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших біорозкладаних полімерів включають полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Депо препарати для ін'єкцій також одержують шляхом виведення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, що є сумісними з тканинами організму.

Композиції для ін'єкцій можна стерилізувати, наприклад, за допомогою фільтрації фільтр, що уловлює бактерії, або шляхом включення речовин, що стерилізують, у формі стерильної твердої композиції, яку можна розчиняти в стерильній воді або будь-якому іншому стерильному використовуваному для ін'єкцій середовищі безпосередньо перед використанням.

Препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій можна сформулювати згідно зі способами, відомими з

рівня техніки, з використанням придатних диспергувальних або змочувальних речовин і агентів суспендування. Стерильні препарати для ін'єкцій також можуть являти собою стерильний розчин, суспензію або емульсію для ін'єкцій, у нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин у 1,3-бутандіолі. З прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна використовувати, можна вказати воду, розчин Рінгера, U.S.P., і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовують як середовище для розчинення або суспендування. Для цих цілей можна використовувати будь-яке світле нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для одержання препаратів для ін'єкцій використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах одну або декілька сполук за даним винаходом змішують з щонайменше одним інертним фармацевтично прийнятним носієм, таким як цитрат чи натрію дикальцій фосфат, і/або а) наповнювачами чи речовинами, що створюють об'єм, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і саліцилова кислота; б) зв'язувальними, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідінон, сахароза й арабійська камедь; в) зволожувачами, такими як гліцерин; г) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; е) речовинами, що сповільнюють розчинення, такими як парафін; ф) прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію; г) змочувальними речовинами, такими як цетиловий спирт і гліцеринмоностеарат; ж) абсорбентами, такими як каолін і бентоніт; з) масляними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, і суміші таких речовин. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарська форма також може включати буферні речовини.

Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як наповнювачі у м'якій і твердій желатиновій капсулах з використанням лактози або молочного цукру, а також високомолекулярних поліетиленгліколів.

Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можуть бути одержані з покриттями й оболонками, такими як ентросолубільні покриття й інші покриття, добре відомі в галузі фармацевтичного формулювання. Вони необов'язково можуть містити агенти, що роблять композицію непрозорою, і також можуть мати таку композицію, що забезпечує вивільнення, тільки або переважно, активного інгредієнта(інгредієнтів), у визначеній частині кишкового тракту, уповільненим чином. Приклади речовин, корисних для уповільнення вивільнення активної речовини, можуть включати полімерні речовини і воски.

Композиції для ректального або вагінального введення, переважно, являють собою супозиторії, що можуть бути одержані шляхом змішування сполуки за даним винаходом з придатними недратівливими носіями, такими як олія какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, що є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла, і тому плавляться в прямій кишці або піхві з вивільненням активної сполуки.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Крім активної сполуки, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, зазвичай використовувані у фармацевтиці, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуювальні речовини і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколі, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, олія насіння бавовнику, олія земляного горіха, кукурудзяна олія, олія з зародків насіння, маслина олія, рицинова олія і кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот сорбітану, і суміші таких речовин. Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції також можуть включати ад'юванти, такі як змочувальні речовини, емульгувальні і суспендувальні речовини, підсолюджувачі, віддушки й ароматизатори.

Лікарські форми для місцевого або черезшкірного введення сполуки за даним винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, препарати для інгаляцій або пластири. Бажану сполуку за даним винаходом змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами, як це необхідно. Офтальмологічні препарати, вушні краплі, очні мазі, порошки і розчини також передбачаються як включені в обсяг даного винаходу.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, крім активної сполуки за даним винаходом, тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку, або суміші таких речовин.

Порошки і спреї можуть містити, крім сполуки за даним винаходом, лактозу, тальк, кремінну кислоту, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок або суміші таких речовин. Спреї можуть додатково містити традиційні препеленти, такі як хлорфторвуглеводні.

Сполуки за даним винаходом також можна вводити у формі ліпосом. Як це відомо, з рівня техніки, ліпосоми зазвичай одержують з фосфоліпідів або інших ліпідних речовин. Ліпосоми одержують за допомогою моношарових чи багатошарових гідратованих рідких кристалів, що диспергують у водному середовищі. Можна використовувати будь-який нетоксичний, фізіологічно прийнятний і метаболізований ліпід, здатний утворювати ліпосоми. Композиції за даним винаходом у формі ліпосом можуть містити, крім сполуки за

даним винаходом, стабілізатори, консерванти і т.п. Переважними ліпідами є природні і синтетичні фосфоліпіди і фосфатидилхоліні (лецитини), що використовують окремо або разом.

Способи утворення ліпосом відомі з рівня техніки. Див., наприклад, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p.33 et seq.

Лікарські форми для місцевого введення сполуки за даним винаходом включають порошки, спреї, мазі і препарати для інгаляції. Активну сполуку змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами. Офтальмологічні препарати, очні мазі, порошки і розчини також передбачаються як включені в обсяг даного винаходу. Також особливо корисними є водні рідкі композиції за даним винаходом.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей, що, згідно зі зваженою медичною оцінкою, є придатними для використання в контакт з тканинами людини і нижчих тварин, без зайвої токсичності, роздратування, алергійної реакції і т.п., і відповідають розумному співвідношенню користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі з рівня техніки. Солі можуть бути одержані *in situ* у процесі кінцевого виділення й очищення сполук за даним винаходом, або окремо шляхом взаємодії вільної основи з придатною органічною кислотою. Репрезентативні кислотно-адитивні солі можуть бути одержані з використанням різних придатних кислот, наприклад, включаючи, але не обмежуючись цим, оцтову, адипінову, альгінову, лимонну аспарагінову, бензойну, бензолсульфонову, масляну, рицинову, рицинсульфонову, вугільну, диглюконову, гліцерофосфорну, гептанову, гексанову, фумарову, хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, 2-оксіетансульфонову (ісетіонову), молочну, малеїнову, метансульфонову, нікотинову, 2-нафталінсульфонову, щавлеву, памову, пектинову, надсірчану, 3-фенілпропіонову, пікринову, пивалінову, пропіонову, бурштинову, сірчану, винну, тіоціанову, фосфорну, глутаматну, паратолуолсульфонову й ундеканову кислоти.

Конкретні приклади кислот, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, включають такі неорганічні кислоти, як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, і такі органічні кислоти, як щавлева кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, винна кислота і лимонна кислота.

Основно-адитивні солі можуть бути одержані *in situ* у процесі кінцевого виділення й очищення сполук за даним винаходом шляхом взаємодії групи, що містить карбонову кислоту, із придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного металевого катіона, або з аміаком або органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються цим, катіони на основі лужних або металів лужно-

земельних металів, такі як солі літію, натрію, кальцію, магнію й алюмінію і т.п., і нетоксичні катіони четвертинного аміаку й аміну, включаючи амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, діетиламін, етиламін і т.п. Інші репрезентативні органічні аміни, корисні для утворення основно-адитивних солей, включають етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперидин і піперазин.

Також, основні азот-вмісні групи можуть бути квартернізовані з використанням таких речовин, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфати; довголанцюжкові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди; арилалкілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилброміди, і т.п. Таким чином, одержувати водо- або масло-розчинні або дисперговані продукти.

Термін "фармацевтично прийнятні проліки" або "проліки", як він використовується в даній заявці, представляє такі проліки сполук за даним винаходом, що, згідно зі зваженою медичною оцінкою, є придатними для використання в контакт з тканинами людини і нижчих тварин, без зайвої токсичності, роздратування, алергійної реакції і т.п., і відповідають розумному співвідношенню користь/ризик, і є ефективними для їх передбачуваного використання. Проліки за даним винаходом можуть швидко перетворюватися *in vivo* у вихідну сполуку формули (I), наприклад, шляхом гідролізу в крові. Докладне обговорення представлено в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V.14 of the A.C.S. Symposium Series, а також у Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

Даним винаходом також передбачаються фармацевтично прийнятні сполуки, що при їхньому введенні пацієнту, який потребує цього, можуть бути перетворені шляхом *in vivo* біоперетворення на сполуку формули (I).

Визначення біологічної активності

Для визначення ефективності репрезентативних сполук за даним винаходом в якості лігандів для  $\alpha 7$  nAChRs, сполуки за даним винаходом оцінювали згідно з аналізом зв'язування з [ $^3$ H]-метиллікаконітином (MLA) або аналізом зв'язування з [ $^3$ H]-DPPB. Для визначення ефективності репрезентативних сполук за даним винаходом як лігандів для  $\alpha 4\beta 2$  nAChRs, сполуки за даним винаходом оцінювали згідно з аналізом зв'язування [ $^3$ H]-цитизину, що здійснювали, як описано нижче.

Зв'язування з [ $^3$ H]-цитизиним

Зв'язування з  $\alpha 4\beta 2$  nACh підтипом визначали відповідно до умов, що являли собою модифіковану процедуру, описану в Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [ $^3$ H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, *Mol. Pharm* 39: 9-12, 1991. Фракції, збагачені мембранами з головного мозку щурів мінус мозочок (ABS Inc., Wilmington, DE) повільно відтавали при 4°C, промивали і ресуспендували в 30 об'ємах BSS-Tris буфера (120 mM NaCl/5 mM KCl/2 mM CaCl<sub>2/2</sub> mM MgCl<sub>2/50</sub> mM Tris-Cl,

pH 7,4, 4°C). Зразки, що містять 100-200 мкг білка і 0,75 nM [ $^3$ H]-цитизину (30 Ki/ммоль; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA), інкубували в кінцевому об'ємі 500 мкл протягом 75 хвилин при 4°C. Сім log-розведені концентрації кожної сполуки випробовували в двох повторях. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ (-)-нікотину. Зв'язану радіоактивність виділяли за допомогою вакуумної фільтрації на попередньо змочених скловолоконних фільтрувальних пластинах (Millipore, Bedford, MA) з використанням 96-ямкового фільтрувального пристрою (Packard Instruments, Meriden, CT) і потім швидко промивали за допомогою 2 мл охолодженого льодом BSS буфера (120 mM NaCl/5 mM KCl/2 mM CaCl<sub>2/2</sub> mM MgCl<sub>2</sub>). Додавали в кожну ямку сцинтиляційний коктейль Packard MicroScint-20® (40 мкл) і визначали радіоактивність з використанням пристрою Packard TopCount®. Значення I<sub>C50</sub> визначали методом нелінійної регресії з використанням програми Microsoft Excel®. Значення K<sub>i</sub> розраховували зі значень I<sub>C50</sub> з використанням рівняння Cheng-Prusoff, де  $K_i = I_{C50} / (1 + [Ligand] / K_D)$ .

Зв'язування [ $^3$ H]-Метиллікаконітином (MLA)

Зв'язування з  $\alpha 7$  nACh підтипом визначали відповідно до умов, аналогічних тим, що використовували для аналізу зв'язування з [ $^3$ H]-цитизиним. Фракції, збагачені мембранами з головного мозку щурів мінус мозочок (ABS Inc., Wilmington, DE) повільно відтавали при 4°C, промивали і ресуспендували в 30 об'ємах BSS-Tris буфера (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub> і 50 mM Tris-Cl, pH 7,4, 22°C). Зразки, що містять 100-200 мкг білка, 5 nM [ $^3$ H]-MLA (25 Ki/ммоль; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) і 0,1% бичачого сироваткового альбуміну (BSA, Millipore, Bedford, MA), інкубували в кінцевому об'ємі 500 мкл протягом 60 хвилин при 22°C. Сім log-розведені концентрації кожної сполуки випробовували в двох повторях. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ MLA. Зв'язану радіоактивність виділяли за допомогою вакуумної фільтрації на скловолоконних фільтрувальних пластинах, попередньо змочених 2% BSA, з використанням 96-ямкового фільтрувального пристрою (Packard Instruments, Meriden, CT) і потім швидко промивали за допомогою 2 мл охолодженого льодом BSS. Додавали в кожну ямку сцинтиляційний коктейль Packard MicroScint-20® (40 мкл) і визначали радіоактивність з використанням пристрою Packard TopCount®. Значення I<sub>C50</sub> визначали методом нелінійної регресії з використанням програми Microsoft Excel®. Значення K<sub>i</sub> розраховували зі значень I<sub>C50</sub> з використанням рівняння Cheng-Prusoff, де  $K_i = I_{C50} / (1 + [Ligand] / K_D)$ .

Зв'язування з [ $^3$ H]-DPPB

[ $^3$ H]-DPPB, [ $^3$ H]-(S,S)-2,2-диметил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніа-біцикло[2.2.1]гептаніодид, зв'язування з підтипом  $\alpha 7$  nACh визначали з використанням фракцій, збагачених мембранами з головного мозку щурів мінус мозочок або кори головного мозку людини (ABS Inc, Wilmington, DE). Клітинні опаді після центрифугування відтавали при 4°C, промивали і ресуспендували за допомогою Polytron при уста-

новці на 7 у 30 об'ємах BSS-Tris буфера (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub> і 50 mM Tris-Cl, pH 7,4, 4°C). Сім log-розведені концентрації випробовуваних сполук, що містять 100-200 мкг білка і 0,5 нМ [<sup>3</sup>H]-DPPB (62,8 Кі/ммоль; R46V, Abbott Labs) інкубували в кінцевому об'ємі 500 мкл протягом 75 хвилин при 4°C, у двох повторях. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ метиллікаконітину. Зв'язану радіоактивність збирали на Millipore Multiscreen®, FB пластинах, попередньо змочених 0,3% PEI, з використанням клітинного харвестера Packard, промивали за допомогою 2,5 мл охолодженого льодом буфера і радіоактивність визначали з використанням бета-лічильника Packard TopCount Microplate. Значення ІЧ<sub>50</sub> визначали методом нелінійної регресії з використанням програми Microsoft Excel®. Значення К<sub>i</sub> розраховували зі значень ІЧ<sub>50</sub> з використанням рівняння Cheng-Prusoff, де  $K_i = ICH_{50} / (1 + [Ligand] / K_D)$ . [<sup>3</sup>H]-DPPB одержували відповідно до процедур одержання, описаних нижче.

Одержання [Метил-<sup>3</sup>H]-2,2-диметил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніа-біцикло[2.2.1]гептан; йодиду

[Метил-<sup>3</sup>H]-2,2-диметил-5-(6-феніл-піридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніа-біцикло[2.2.1]гептан; йодид, використовуваний в аналізі зв'язування з [<sup>3</sup>H]-DPPB, одержували згідно зі наступними процедурами.

Стадія 1: Одержання трет-бутил (S,S)-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Триетиламін (20 мл) додавали до суспензії трет-бутил (S,S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (3,43 г, 17,3 ммоль, Aldrich Chemical Company) і 3-хлор-6-фенілпіридазину (3,30 г, 17,3 ммоль, Aldrich Chemical Company) у толуолі (50 мл) і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100°C протягом 7 днів. Темну суміш прохолоджували до кімнатної температури й одержаний осад виділяли за допомогою фільтрації, промивали толуолом (15 мл) і сушили в умовах вакууму з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3,00 г). Фільтрат концентрували і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом, з одержанням додаткового продукту (0,41 м, загальний вихід 3,41 г, 56%): МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Одержання(S,S)-2-метил 5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гептану

Продукт, одержаний на стадії 1 (3,41 г, 9,7 ммоль), розчиняли в мурашиній кислоті (20 мл) і обробляли формаліном (37% мас., 1,0 г, 12,3 ммоль). Суміш нагрівали при 100°C протягом 1 години і розчин коричневого кольору прохолоджували до кімнатної температури і концентрували в умовах вакууму. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>4</sub>OH (95:5:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору (2,50 г, 96%): МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 267 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: Одержання [<sup>3</sup>H]-(S,S)-2,2-диметил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніа-біцикло[2.2.1]гептанійодиду ([<sup>3</sup>H]-DPPB)

[<sup>3</sup>H]Метилйодид у толуолі (250 мКі в 0,1 мл, 85 Кі/ммоль, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) поєднували з розчином продукту, одержаного на стадії 2, у дихлорметані (0,788 мг, 2,96 мкмоль у 0,45 мл). Посудину закривали і суміші давали проореагувати протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали метанол і розчинники випарювали з одержанням 42 мКи. Продукт переносили для поглинання в метанол для ВЕРХ очищення.

Стадія 4: Очищення методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)

Близько 7 мКі [<sup>3</sup>H]-DPPB упарювали досуха і залишок розчиняли в загальній кількості близько 4,5 мл ацетонітрил:вода:TFA (15:85:0,1). Приблизно 0,9 мл на пробу, що вводиться, вносили в колонку Phenomenex Luna C18(2) (5 мікрон, 250 мм (4,6 мм ВД) з використанням системи Agilent HPLC. [<sup>3</sup>H]-DPPB елюювали з використанням градієнта рухомої фази від 10% В до 20% В протягом 20 хвилин, де рухома фаза А=0,1% трифтороцтової кислоти у воді, і рухома фаза В=0,1% трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі, при швидкості потоку приблизно 1 мл/хв. Для детекції піків і одержання хроматограм використовували УФ-детектор Agilent, встановлений на 275 нм. Фракції, що містять [<sup>3</sup>H]-DPPB, збирали приблизно при часі 14 хвилин з використанням пристрою для збору фракцій Agilent. Фракції поєднували і розчинники випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в 200-градусному етанолі (2 мл) з одержанням 0,7 мКи.

Стадія 5: Визначення чистоти і специфічності активності

[<sup>3</sup>H]-DPPB аналізували з використанням системи Agilent 1100 series HPLC, що складає з чотирікомпонентного насоса, автоматичного пробозабірника і фотодіодного УФ-детектора. Детектор радіоактивності Packard Radioomatic A 500 з'єднували із системою ВЕРХ. Для радіодетекції використовували 500 мкл проточну комірку і 3:1 співвідношення сцинтиляційної рідини Ultima-Flo M рухомої фази ВЕРХ. Аналізи здійснювали з використанням стовпчика Phenomenex Luna C18(2) (5 мікрон, 250 мм × 4,6 мм ВД). Рухома фаза складалася з градієнта, починаючи з 10% В з поступовим збільшенням до 20% В протягом 20 хвилин, з наступним поступовим збільшенням до 90% В протягом 1 хвилини і втриманням при 90% В протягом 9 хвилин, де рухома фаза А=0,1% трифтороцтової кислоти у воді, і рухома фаза В=0,1% трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Швидкість потоку встановлювали приблизно 1 мл/хв, і УФ-детекцію здійснювали при 275 нм.

Переважаючі сполуки за даним винаходом мали К<sub>i</sub> значення від близько 0,1 нМ до близько 10 мкМ при випробуванні в аналізі [<sup>3</sup>H]-MLA, багато сполук мали К<sub>i</sub> менше ніж 1 мкМ. Інші переважні сполуки демонстрували значення зв'язування з [<sup>3</sup>H]-Цитизином для сполук за даним винаходом в межах від близько 0,1 нМ до щонайменше 10 мкМ. Деякі переважні сполуки показали більш високу активність на α7 рецепторах у порівнянні з α4β2 рецепторами. При визначенні таких кращих сполук

звичайно враховували  $K_i$  значення, визначене в аналізі MLA, відносно  $K_i$  значення, визначеного аналізом зв'язування [ $^3\text{H}$ ]-цитизина, наприклад, за допомогою формули  $D=K_i \cdot ^3\text{H-цитизин}/K_{i\text{MLA}}$ ,  $D$  більше ніж близько 50. Альтернативно,  $K_i$  значення, визначеної в аналізі [ $^3\text{H}$ ]-DPPB, можна використувати замість  $K_{i\text{MLA}}$ , наприклад, за допомогою формули  $D'=K_i \cdot ^3\text{H-цитизин}/K_{i[^3\text{H}]\text{-DPPB}}$ ,  $D'$  більше ніж близько 50.

Сполуки за даним винаходом є лігандами  $\alpha 7$  nAChRs і/або лігандами  $\alpha 4\beta 2$ , що модулюють функцію  $\alpha 7$  nAChRs і/або  $\alpha 4\beta 2$  лігандів шляхом зміни активності рецептора або передачі сигналу. Сполуки можуть бути зворотними агоністами, що інгібують основну активність рецептора, або антагоністами, що повністю блокують дію активуючих рецептор агоністів. Сполуки також можуть бути частковими агоністами, що частково блокують або частково активують  $\alpha 7$  nACh рецептор, або агоністами, що активують рецептор. Зв'язування з  $\alpha 7$  нікотинним рецептором також запускає ключові сигнальні процеси за участю різних кіназ і фосфатаз і білок-білок взаємодій, що мають важливі ефекти у відношенні пам'яті, цитопротекції, транскрипції генів і модифікації захворювань.

Способи за даним винаходом

Сполуки і композиції за даним винаходом є корисними для модуляції ефектів nACh, і більш конкретно  $\alpha 7$  nAChRs. Зокрема, сполуки і композиції за даним винаходом можна використовувати для лікування і профілактики розладів, модульованих  $\alpha 7$  nAChR. Типово, такі розлади можна полегшити за допомогою селективної модуляції  $\alpha 7$  nAChR у ссавця, переважно, шляхом введення сполуки або композиції за даним винаходом, або окремо, або в поєднанні з іншим активним засобом, наприклад, як частина схеми терапевтичного лікування. Також, деякі сполуки за даним винаходом мають спорідненість у відношенні  $\alpha 4\beta 2$  nACh, крім  $\alpha 7$  nAChR, і очікують, що селективні сполуки, що мають подвійну спорідненість у відношенні обох підтипів рецептора, також будуть забезпечувати сприятливі ефекти.

Сполуки за даним винаходом, включаючи але не обмежуючись цим, сполуки, описані в прикладах, мають спорідненість у відношенні nACh, і більш конкретно  $\alpha 7$  nAChR. Як  $\alpha 7$  nAChR ліганди, сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування і профілактики ряду  $\alpha 7$  nAChRR-опосередкованих захворювань або станів.

Наприклад, було показано, що  $\alpha 7$  nAChR відіграють важливу роль у поліпшенні пізнавальної функції, включаючи аспекти запам'ятовування, пам'яті й уваги (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Таким чином,  $\alpha 7$  ліганди є придатними для лікування розладів пізнавальної здатності, включаючи, наприклад, синдром дефіциту уваги, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера (AD), слабковиражені погіршення пізнавальної здатності, старечу деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, синдром Піка, деменцію, пов'язану з тільцями Леві, і деменцію, пов'язану із синдромом Дауна, а також порушення пізнавальної здатності, пов'язані із шизофренією.

Крім того, було показано, що  $\alpha 7$ -вмісні nACh беруть участь у нейрозахисних ефектах нікотину як *in vitro* (Jonnala, R. B. and Buccafusco, J. J., J. Neurosci. Res. 66: 565-572, 2001) так і *in vivo* (Shimohama, S. et al, Brain Res 779: 359-363, 1998). Більш конкретно, нейродегенерація лежить в основі деяких прогресуючих розладів ЦНС, включаючи, але не обмежуючись цим, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, деменцію, пов'язану з тільцями Леві, а також знижену функцію ЦНС у результаті травматичного ураження головного мозку. Наприклад, порушення функції  $\alpha 7$  nAChRs, викликане  $\beta$ -амілоїдними пептидами, пов'язаними з хворобою Альцгеймера, є ключовим фактором у розвитку розладу пізнавальної здатності, пов'язаного з цим захворюванням (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 98: 4734-4739, 2001). Було показано, що активація  $\alpha 7$  nAChR блокує таку нейротоксичність (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). Таким чином, селективні ліганди, що підвищують  $\alpha 7$  активність, можуть протидіяти порушенням, викликаним хворобою Альцгеймера й іншими нейродегенеративними захворюваннями.

Шизофренія являє собою комплексне захворювання, що характеризується порушенням сприйняття, пізнавальної здатності й емоцій. Існують вагомі докази, що підтверджують участь  $\alpha 7$  nAChR у цьому захворюванні, включаючи вимірюваний дефіцит цих рецепторів у померлих пацієнтів (Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Дефіцити сенсорного процесинга (ворота) є одним з ознак шизофренії. Ці дефіцити можуть бути нормалізовані за допомогою нікотинних лігандів, що діють на  $\alpha 7$  nAChRR (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al, Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Таким чином, ліганди  $\alpha 7$  демонструють потенціал для лікування шизофренії.

Ангіогенез, процес, що грає роль у росту нових кровоносних судин, є важливим для корисних системних функцій, таких як загоєння ран, васкуляризація шкірних трансплантатів і посилення циркуляції крові, наприклад, підвищеної циркуляції навколо перекриття кровотоку. Було показано, що неселективні агоністи nACh, такі як нікотин, стимулюють ангіогенез (Heeschen, C. et al., Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Поліпшений ангіогенез, як було показано, включає активацію  $\alpha 7$  nAChRR (Heeschen, C. et al., J. Clin. Invest. 110: 527-536, 2002). Тому ліганди nACh, що є селективними у відношенні  $\alpha 7$  підтипу, відкривають великі можливості стимуляції ангіогенезу з поліпшеним профілем побічних ефектів.

Популяція  $\alpha 7$  nAChR у спинному мозку модулює нейротрансмісійну передачу, що було віднесено за рахунок полегшуючих біль ефектів нікотинних сполук (Cordero-Erausquin, M. and Changeux, J.-P. PNAS 98:2803-2807, 2001). Ліганди  $\alpha 7$  nAChR демонструють терапевтичний потенціал для лікування станів болю, включаючи гострий біль, післяопераційний біль, а також стани хронічного болю, включаючи запальний біль і невропатичний біль. Більш того,  $\alpha 7$  nAChR експресуються на поверхні

первинних макрофагів, що беруть участь у запальній відповіді, і активація  $\alpha 7$  рецептора інгібує вивільнення TNF і інших цитокінів, що запускають запальну відповідь (Wang, H. et al Nature 421:384-388, 2003). Тому селективні ліганди  $\alpha 7$  демонструють потенціал для лікування станів, що включають TNF-опосередковані захворювання, наприклад, ревматоїдний артрит, хворобу Крона, виразковий коліт, запальне захворювання кишечника, відторгнення трансплантата органа, гостре імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, хронічне імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, септичний шок, синдром токсичного шоку, депресія і ревматоїдний спондиліт.

Реакція акросом сперми ссавця являє собою екзоцитозний процес, що грає важливу роль у заплідненні яйцеклітини сперматозоїдом. Було показано, що активація  $\alpha 7$  nAChR на клітині сперми є істотною для реакції акросом (Son, J.H. and Meizel, S. Biol. Reproduct. 68: 1348-1353 2003). Отже, селективні  $\alpha 7$  засоби демонструють можливість їхнього застосування для лікування розладів фертильності.

Сполуки за даним винаходом є особливо корисними для лікування і профілактики стану або розладу, що впливає на пам'ять, пізнавальну здатність, нейродегенерацію і шизофренію.

Погіршення пізнавальної здатності, пов'язане із шизофренією, часто обмежує здатність пацієнтів нормально функціонувати, симптом, що не піддається адекватному лікуванню звичайними доступними засобами, наприклад, лікуванню нетиповим антипсихотичним засобом. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Таке порушення пізнавальної здатності зв'язують з розладом нікотинової холінергічної системи, зокрема, зі зниженою активністю на  $\alpha 7$  рецепторах. (Friedman, J. I. et al., Biol. Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Таким чином, активатори  $\alpha 7$  рецепторів можуть забезпечити корисне лікування для поліпшення пізнавальної функції в страждаючих на шизофренію пацієнтів, яких лікують нетиповими антипсихотичними засобами. Відповідно, поєднання ліганду  $\alpha 7$  nAChR і нетипового антипсихотичного засобу може дати велику терапевтичну користь. Конкретні приклади придатних нетипових антипсихотичних засобів включають, але не обмежуються цим, клозапін, рисперидон, оланзапін, квайетапін, зипразидон, зотепін, ілоперидон і т.п.

Фактичні рівні доз активних інгредієнтів у фармацевтичній композиції за даним винаходом можуть варіювати таким чином, щоб одержати кількість активної сполуки (сполук), що є ефективною для досягнення бажаної терапевтичної відповіді для конкретного пацієнта, композиції і способу введення. Вибір рівня доз залежить від активності конкретної сполуки, шляху введення, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і стану і попередньої історії хвороби пацієнта, якого лікують. Однак фахівець у даній галузі може почати введення з доз сполуки, що знаходяться нижче рівня, необхідного для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дози аж до досягнення бажаного ефекту.

При використанні для вказаного вище або іншого лікування, одну зі сполук за даним винаходом в терапевтично ефективній кількості можна застосовувати в чистій формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, амідів або проліків, якщо така форма існує. Альтернативно, сполуку можна вводити у вигляді фармацевтичної композиції, що містить сполуку, яка представляє інтерес, у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. Фраза "терапевтично ефективна кількість" сполуки за даним винаходом означає кількість сполуки, достатню для лікування розладів, при розумному співвідношенні користь/ризик, що застосовна до будь-якого медичного лікування. Однак повинно бути зрозуміло, що загальний добовий прийом сполук і композицій за даним винаходом залежить від рішення лікуючого лікаря, згідно зі зваженою медичною оцінкою. Конкретний рівень терапевтично ефективних доз для будь-якого конкретного пацієнта залежить від різних факторів, включаючи розлад, що піддається лікуванню, і тяжкість такого розладу; активність конкретного використовуваної сполуки; конкретну використовувану композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і режим харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість виведення з організму конкретного використовуваної сполуки; тривалість лікування; лікарські засоби, використовувані в поєднанні або одночасно з конкретною використовуваною сполукою; і подібні фактори, добре відомі в галузі медицини. Наприклад, фахівець у даній галузі може почати введення з доз сполуки, що знаходяться нижче рівня, необхідного для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дози аж до досягнення бажаного ефекту.

Загальна добова доза сполук за даним винаходом для введення людині або нижчій тварині знаходиться в межах від близько 0,010 мг/кг маси тіла до близько 1 г/кг маси тіла. Більш переважні дози можуть знаходитися в межах від близько 0,010 мг/кг маси тіла до близько 100 мг/кг маси тіла. Якщо це бажано, ефективну добову дозу можна розділити на кілька доз для введення. Отже, композиції, що представляють собою разову дозу, можуть містити такі кількості або їх субодиноці, що складають добову дозу.

Сполуки за даним винаходом є лігандами  $\alpha 7$  nAChR, що модулюють функцію  $\alpha 7$  nAChR шляхом зміни активності рецептора або передачі сигналу. Сполуки можуть бути зворотними агоністами, що інгібують основну активність рецептора, чи антагоністами, що цілком блокують дію активуючих рецептор агоністів. Сполуки також можуть бути частковими агоністами, що частково блокують або частково активують  $\alpha 7$  nAChR рецептор, або агоністами, що активують рецептор. Зв'язування з  $\alpha 7$  рецептором також запускає ключові сигнальні процеси за участю різних кіназ і фосфатаз і білоб'єкт взаємодій, що мають важливі ефекти у відношенні пам'яті, цитопротекції, транскрипції генів і модифікації захворювань. Тому введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (1) ссавцю забезпечує спосіб селективної модуляції



ефектів  $\alpha\beta 2$ ,  $\alpha 7$ , або обох  $\alpha\beta 2$  і  $\alpha 7$  нікотинінових ацетилхолінових рецепторів.

Більш того, введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцю забезпечує спосіб лікування або профілактики стану або розладу, вибраного з групи, що включає синдром дефіциту уваги, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера (AD), слабо виражене погіршення пізнавальної здатності, старечу деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, синдром Піка, деменцію, пов'язану з тільцями Ле-ві, деменцію, пов'язану із синдромом Дауна, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, відмовлення від паління, синдром скасування нікотину, порушення функції ЦНС, пов'язане з черепно-мозковою травмою, гострий біль, післяопераційний біль, хронічний біль, запальний біль, невропатичний біль, безплідність, необхідність розвитку нових кровоносних судин, пов'язане з загоєнням ран, необхідність росту нових кровоносних судин, пов'язану з васкуляризацією шкірних трансплантатів, і неолік циркуляції, більш конкретно циркуляції навколо перекриття кровотоку, ревматоїдний артрит, хворобу Крона, виразковий коліт, запальне захворювання кишечника, відторгнення трансплантата органа, гостре імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, хронічне імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, септичний шок, синдром токсичного шоку, депресія і ревматоїдний спондиліт. Більш переважно, введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцю забезпечує спосіб лікування розладів пізнавальної здатності, нейродегенеративних розладів і шизофренії. Більш того, сполуки формули (I) також можна вводити в поєднанні з нетиповим антипсихотичним засобом.

Одержання солей

Приклад А

Безводний (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat

Вільну основу (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (21,5 мг, 0,07 ммоль) розчиняли в 1,0 мл 200-градусного етанолу. При цьому 11,75 мг L-винної кислоти (0,08 ммоль) розчиняли в 250 мкл 200-градусного етанолу. Розчин L-винної кислоти додавали по краплях до розчину вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану при перемішуванні. Посудину видаляли з магнітної пластини для перемішування після додавання. Безводний L-бітарtrat кристалізувався при вистоюванні.

Приклад В

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat, гідрат

Безводний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан L-бітарtrat (60 мг) суспендували у воді (500 мкл) при температурі навколишнього середовища. Гідрат (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану L-бітартрату поступово кристалізували.

Приклад С

Безводний (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідрофосфат

Вільна підстава (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (20 мг, 0,064 ммоль) розчиняли в 1,0 мл метанолу. Тим часом 5 мкл 85% фосфорної кислоти (0,073 ммоль) розбавляли 245 мкл метанолу. Розчин фосфорної кислоти потім по краплях додавали до розчину вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану при перемішуванні. Посудину видаляли з магнітної пластини для перемішування після додавання. Безводний дигідрофосфат кристалізувався при вистоюванні.

Приклад D

Гідрат (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декандигідрофосфату

Безводний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декандигідрофосфат піддавали умовам високої вологості. Гідрат (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декандигідрофосфату поступово кристалізувався.

Приклад Е

Безводний(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан бісукцинат

Вільну основу (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (20 мг, 0,064 ммоль) розчиняли в 1,0 мл 2-пропанолу (або тетрагідрофурану). Тим часом бурштинову кислоту (8,25 мг, 0,07 ммоль) розчиняли в 500 мкл 2-пропанолу (або тетрагідрофурану). Обидва розчини нагрівали до 50°C. Розчин бурштинової кислоти потім додавали по краплях до розчину вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану при перемішуванні при 50°C. Після цього посудину видаляли з нагріваної пластини/магнітної пластини для перемішування. Безводний бісукцинат кристалізувався при вистоюванні і прохолоджувався природним чином до температури навколишнього середовища.

Приклад F

Гідрат (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]деканбісукцинату

Безводний твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]деканбісукцинат (25 мг) суспендували в 100 мкл води при температурі навколишнього середовища. Гідрат (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]деканбісукцинату поступово кристалізувався.

Приклад G

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан гідрохлорид, 1/4 гідрат (1 частина солі: 0,25 частин води)

Вільну основу (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (40 мг, 0,13 ммоль) розчиняли в 2,0 мл 200-градусного етанолу. Концентрований розчин HCl (5н, 30 мкл, 0,15 ммоль) розбавляли 220 мкл 200-градусного етанолу. Розведений розчин HCl додавали до розчину вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-

ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану при перемішуванні. Посудину видаляли з магнітної пластини для перемішування, розчиннику давали випаровуватися. Гідрохлориду 1/4 гідрат поступово кристалізувався.

Для одержання монокристалу гідрохлориду (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, 1/4 гідрату для даного експерименту використовували супернатант, одержаний в описаному вище експерименті. Розчиннику давали повільно випаровуватися. Поступово утворювалися монокристали гідрохлориду 1/4 гідрату.

#### Приклад Н

Гідрохлорид (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, півторагідрат (1 частина солі: 1,5 частини води)

Твердий гідрохлорид (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, 1/4 гідрат, 50 мг, суспендували в 200 мкл води. Гідрохлорид (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану, півторагідрат, поступово кристалізувався.

#### Приклад І

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, дигідроцитрат

Вільну основу (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (63 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в 1,0 мл метанолу. Лимонну кислоту (41 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в 0,5 мл метанолу. Розчин лимонної кислоти додавали до розчину вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану при перемішуванні. Після додавання посудину видаляли з магнітної пластини для перемішування розчиннику давали повільно випаровуватися. (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат поступово кристалізувався.

Для одержання монокристалу (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану дигідроцитрату, (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат (20 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші вода/2-пропанол (1:6, об/об) при 50°C. У розчин вносили запал, що представляє собою твердий (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан дигідроцитрат і залишали прохолоджуватися до

температури навколишнього середовища в герметично закритій посудині. Поступово утворювалися монокристали.

#### Приклад J

(4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан, моногідроцитрат

Вільну основу (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (62 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в 1,5 мл метанолу. Лимонну кислоту (19 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в 0,5 мл метанолу. Розчин лимонної кислоти додавали до розчину вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану при перемішуванні. (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан моногідроцитрат поступово кристалізувався при перемішуванні.

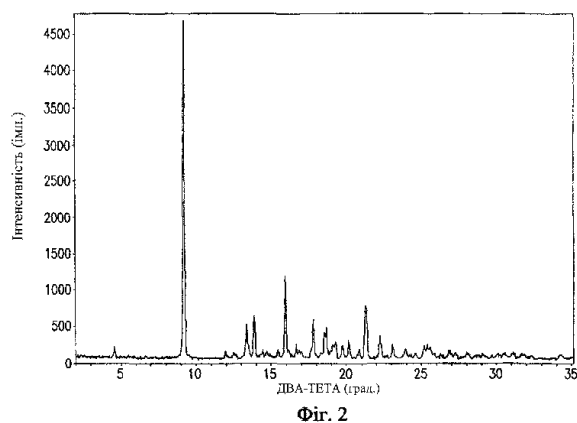
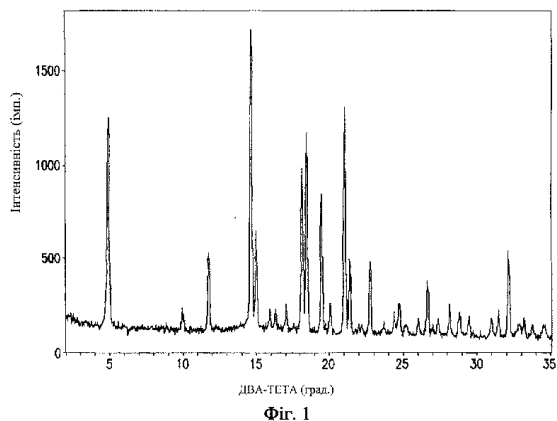
#### Приклад К

Вільна основа (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану

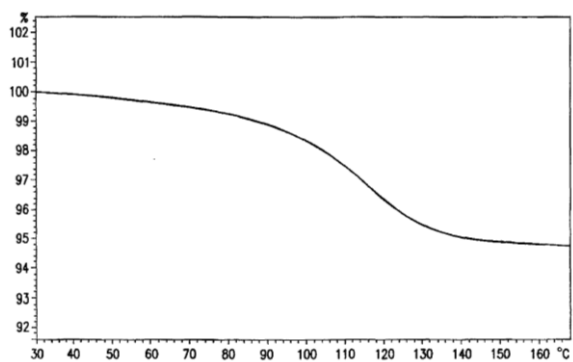
Для одержання монокристалу вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану вільну основу (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (13 мг) розчиняли в 1,0 мл 2-пропанолу. Розчиннику давали повільно випаровуватися. Поступово утворювалися монокристали вільної основи (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану.

Також передбачається спосіб одержання солі лимонної кислоти (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану шляхом перекристалізації (4s)-4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану в лимонній кислоті і метанолі.

Повинно бути зрозуміло, що наведений вище докладний опис і приклади, що пояснюють, є винятково ілюстративними і не повинні розглядатися як обмежуючі обсяг даного винаходу, що визначається винятково прикладеною формулою винаходу і її еквівалентів. Фахівцям у даній галузі будуть очевидні різні зміни і модифікації варіантів втілення, що розкриваються. Такі зміни і модифікації, включаючи, без обмеження, ті, які стосуються хімічних структур, замісників, похідних, проміжних сполук, способів одержання, сполук композицій і/або способів застосування за даним винаходом, можуть бути здійснені без відступу від суті й обсягу даного винаходу.



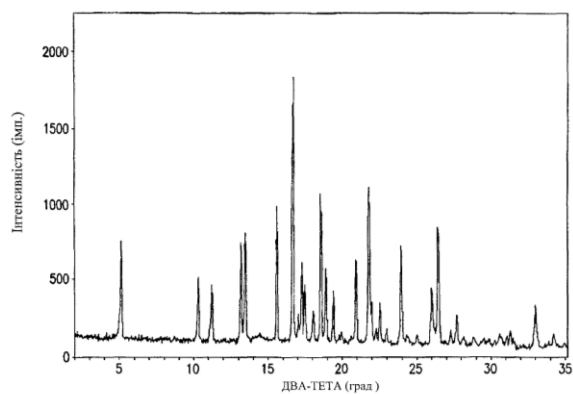
165



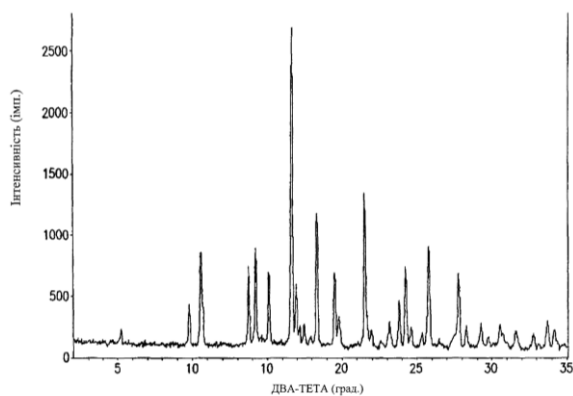
Фиг. 2А

96961

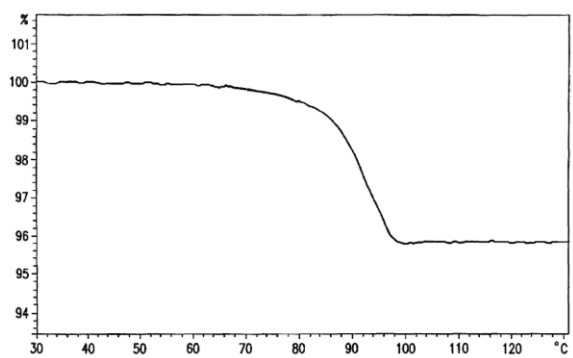
166



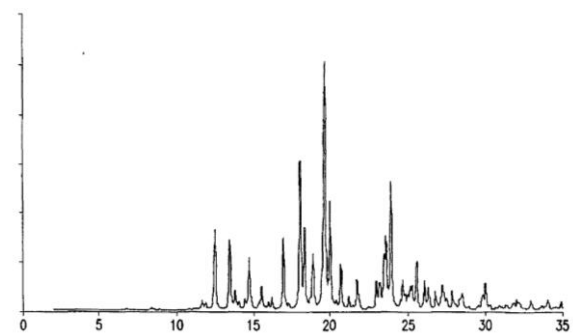
Фиг. 3



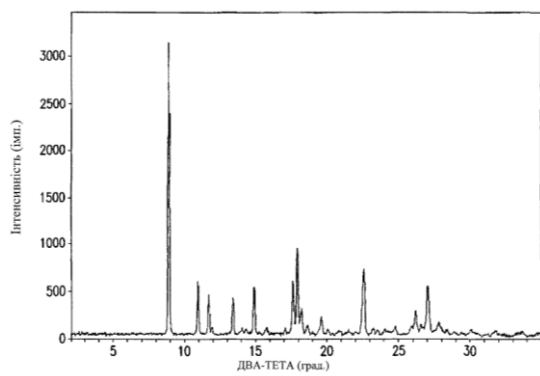
Фиг. 4



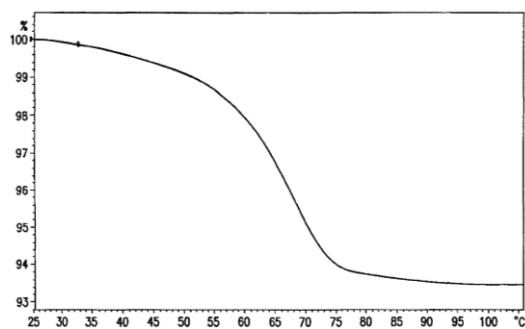
Фиг. 4А



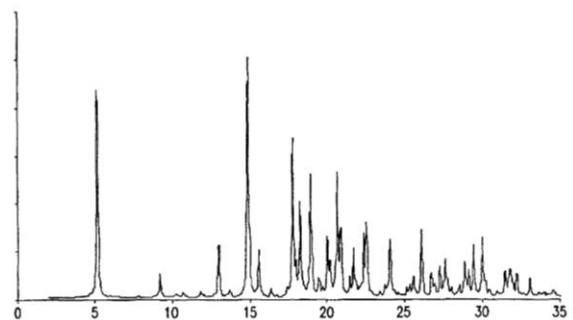
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 6А



Фиг. 7

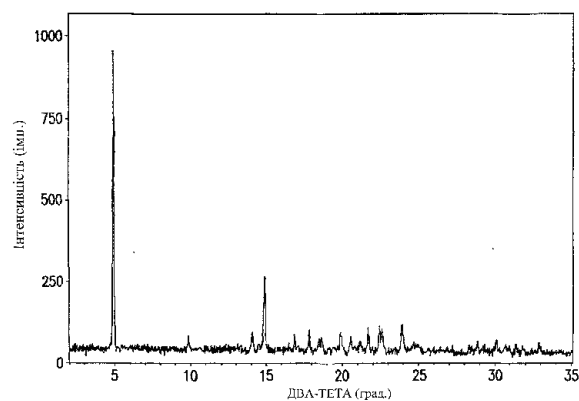


Fig. 8

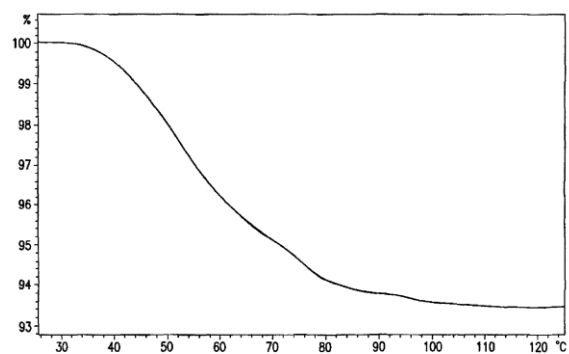


Fig. 8A

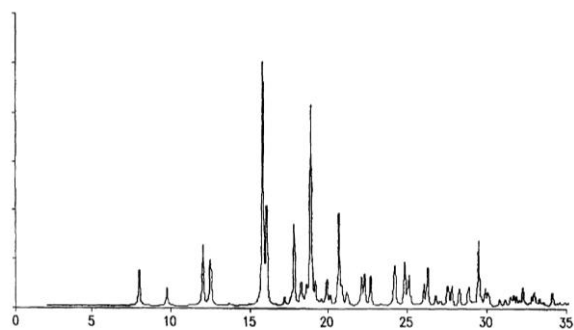


Fig. 9

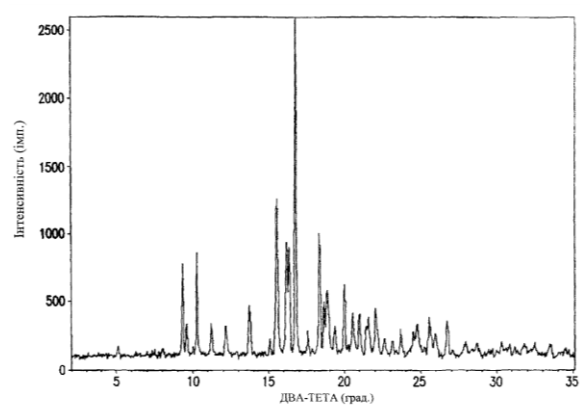


Fig. 10

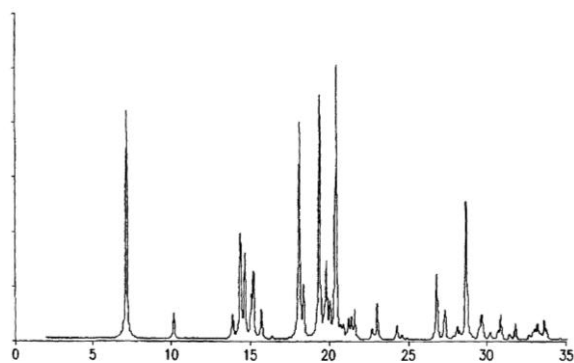


Fig. 11