

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) 017628

(13) B1

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2013.01.30**

**(51)** Int. Cl. C07D 498/20 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201001696**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2009.04.20**

**(54) СОЕДИНЕНИЯ ХИНУКЛИДИНА В КАЧЕСТВЕ ЛИГАНДОВ НИКОТИНОВОГО АЦЕТИЛХОЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА  $\alpha 7$**

**(31)** 61/047,211; 12/423,299

**(56)** EP-A-0337547

**(32)** 2008.04.23; 2009.04.14

EP-A-0452101

**(33)** US

SWAIN C.J.: "Novel 5-HT3 Antagonists: Indol-3-ylspiro(azabicycloalkane-3,5'(4'H)-oxazoles)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 35, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 1019-1031, XP002095203 ISSN: 0022-2623 cited in the application table III, compounds 22k, 22l, 22m; table IV

**(43)** 2011.06.30

WO-A-2005005435

**(86)** PCT/US2009/041076

WO-A-2006065209

**(87)** WO 2009/131926 2009.10.29

WO-A-9606098

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:

US-A1-2007004715

**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)**

TATSUMI R. ET AL.: "(R)-3'-(3-Methylbenzo(b)thiophen-5-yl)-spiro(1-azabicyclo(2,2,2)octane-3,5'-oxazolidin)-2'-one, a Novel and Potent alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist" Displays Cognitive Enhancing Properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 14, 2006, pages 4374-4383, XP002538696 tables 1, 2

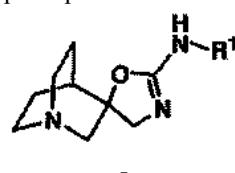
**(72)** Изобретатель:

**Кук II Джеймс Х., Макдональд Ивар  
М., Кинг Далтон, Олсон Ричард Е.,  
Ван Нэнхуэй, Ивуагбу Кристиана И.,  
Зуси Ф. Кристофер, Мэкор Джон Е.  
(US)**

**(74)** Представитель:

**Дементьев В.Н. (RU)**

**(57)** Изобретение относится к соединениям формулы I, включая их соли, а также композициям и способам применения соединений. Соединения являются лигандами никотинового рецептора  $\alpha 7$  и могут использоваться в лечении различных расстройств центральной нервной системы, особенно аффективных и нейродегенеративных расстройств.



B1

017628

**017628**

**B1**

### **Область техники**

Данное описание в целом относится к соединениям формулы I, включая их соли, а также композициям и применению этих соединений. Эти соединения являются лигандами никотинового рецептора  $\alpha 7$  и могут быть полезны при лечении различных заболеваний центральной нервной системы, особенно аффективных расстройств и нейродегенеративных заболеваний.

### **Уровень техники**

Шизофрения - серьезное психическое заболевание, которым страдает примерно 1% населения. Его прогрессирующее течение ведет к тяжелым нарушениям психических и социальных функций и часто приводит к развитию других заболеваний. Часто отмечается наследственная предрасположенность, при этом важную роль играют генетические факторы и факторы внешней среды. Прямые и непрямые потери, обусловленные этим заболеванием, оцениваются только в США в десятки миллиардов долларов ежегодно.

У больных шизофренией повышен риск суицида (примерно 10% на протяжении жизни). У них в 2,5 раза повышена общая смертность, что ведет к 20% снижению продолжительности жизни. Начало заболевания может приводить к появлению каскада факторов нездорового образа жизни и поведению, которые повышают риск различных нарушений и, в итоге, риск смерти.

Шизофрения чаще всего начинается в позднем подростковом или молодом возрасте, и на протяжении жизни отмечаются рецидивы. Для этого заболевания характерны три группы симптомов: продуктивные, негативные и когнитивные. Психотические или продуктивные симптомы включают бред, галлюцинации, дезорганизацию мышления и паранойю. Негативные симптомы включают негативный аффект, социальную изоляцию и агедонию. Когнитивные нарушения включают нарушения внимания, ухудшение памяти и нарушения адаптации. Патофизиология шизофрении изучена не полностью, однако большинство специалистов считают ее мультифакториальным заболеванием, когда играют роль биологические, генетические и внешние факторы. Большинство современных схем лечения нацелены на дофаминергическую систему, и благодаря этому факту предполагается, что некоторые аспекты шизофрении обусловлены избыtkом дофаминергической афферентной импульсации. Эта теория находит дополнительные подтверждения из того факта, что лекарственные средства, которые повышают уровень дофамина, вызывают психозы, схожие с продуктивными симптомами этого заболевания. Также исследования головного мозга умерших больных шизофренией указывают на увеличенное число D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов. Несмотря на то, что за последнее десятилетие появились новые антипсихотические средства, известные как атипичные антипсихотики, которые действуют на несколько других рецепторов нейромедиаторов, эти средства также обладают активностью в отношении D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов. Также все используемые на сегодняшний день средства имеют серьезные недостатки. Несмотря на то, что продуктивные симптомы обычно удается устранить у большинства больных, эти средства практически не действуют на негативные симптомы и нарушения когнитивной функции, которые встречаются часто и зачастую являются самыми тяжелыми. Кроме того, антипсихотические средства имеют ряд нежелательных и ограничивающих их применение побочных эффектов.

Никотин - одно из нескольких средств, которые влияют на когнитивную функцию. Многие шизофреники курят; курильщики среди больных встречаются в 2-4 раза чаще, чем среди населения в целом, а среди больных, госпитализированных в психиатрические стационары, доля курильщиков достигает до 90%. Курение считают формой самолечения.

Болезнь Альцгеймера - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ведущее к утрате всех когнитивных функций. Его частота увеличивается с возрастом, при этом по оценкам некоторой степени деменции страдает 25-50% людей старше 85 лет. Диагноз болезни Альцгеймера означает, что продолжительность оставшейся жизни снижена вдвое по сравнению со здоровыми взрослыми людьми.

Клиническая болезнь Альцгеймера проявляется прогрессирующими ухудшением когнитивных функций, снижением способности выполнять повседневные обязанности и нейропсихическими нарушениями или поведенческими расстройствами. На поздних стадиях заболевания ухудшение функции мышц и подвижности могут приводить к невозможности самостоятельно питаться, и, в конце концов, больной становится прикованным к постели. Речь становится сильно дезорганизованной, а затем утрачивается. Больные не могут выполнять даже простые задания без посторонней помощи и требуют постоянного наблюдения. Расходы на уход в специализированных учреждениях могут составлять до 70% расходов, связанных с заболеванием. Таким образом, настоятельно требуются препараты, которые могут улучшать когнитивную функцию и отсрочивать помещение больных в специальные интернаты.

Никотиновые-ацетилхолиновые рецепторы (nACh-R) - это ионные каналы с пентамерными лигандами, которые широко экспрессируются в центральной и периферической нервной системе. Эти каналы относятся к быстрым кальциевым каналам, которые, будучи открытыми, увеличивают внутриклеточную концентрацию иона Ca<sup>2+</sup>. Несмотря на то, что имеется 12 отдельных рецепторов, в наибольшей степени в головном мозге распространены рецепторы  $\alpha 4\beta 2$  и  $\alpha 7$ . Комплекс  $\alpha 4\beta 2$  идентифицирован как "высоко-аффинный" никотиновый сайт. Гомопентамерный рецептор  $\alpha 7$  селективно связывает естественный продукт,  $\alpha$ -бунгаротоксин, который удалось относительно легко обнаружить и измерить. Рецептор  $\alpha 7$  в основном экспрессируется в коре головного мозга, гиппокампе и подкорковой лимбической системе и ча-

ще всего на пресинаптическом уровне. Обнаружение нАц-Р $\alpha$ 7 в областях, участвующих в обучении и формировании памяти, привела к проведению исследований, включающих мышей с выключеными генами и фармакологические вмешательства. Изучали афферентную импульсацию, память и пластичность нейронов. Как показано, соединения, которые селективно связывают рецептор Р $\alpha$ 7, улучшают функции обучения и памяти у здоровых и старых животных, устраняют нарушения памяти, вызванные скополамином, устраняют нарушения афферентной импульсации, вызванные различными препаратами, и проявляют некоторые анксиолитические свойства. Также показано, что рецептор Р $\alpha$ 7 участвует в уменьшении воспаления с участием блуждающего нерва.

Как показано в нескольких исследованиях, болезнь Альцгеймера сопровождается снижением числа никотиновых рецепторов в коре головного мозга и гиппокампе. Инъекции никотина или никотинсодержащие пластиры существенно улучшили внимание, память и обучение у больных с болезнью Альцгеймера. В то время как при болезни Альцгеймера имеется прогрессирующая потеря никотиновых рецепторов, Р $\alpha$ 7-нейроны страдают в меньшей степени по сравнению с относительно обильными рецепторами Р $\alpha$ 4. Недавно показано, что введение селективных агонистов никотинового рецептора Р $\alpha$ 7 улучшает когнитивные функции у больных с болезнью Альцгеймера, когда курс лечения длится 8 недель.

В следующих ссылках приведены общие обзоры системы никотиновых рецепторов и рецепторов Р $\alpha$ 7 и их лигандов: Picciotto, Zoli, J. Neurobio, (2002) 53:641-655; Brening, et al. Ann. Reports in Med. Chem. (2005) 40:3-16; Dani, Bertrand, Ann. Rev. Pharm. Tox. (2007) 47:699-729; Olincy, Stevens, Biochem. Pharmacol. (2007) 74:1192-1201; Broad, et al. Druss Future (2007) 32 (2): 161-70; de Jonge, Ulloa, Brit. J. Pharmacol. (2007) 151:915-929; Romanelli, et al. Chem. Med. Chem. (2007) 2(6):746-767.

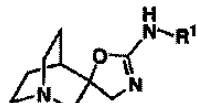
Описаны лиганды никотинового рецептора Р $\alpha$ 7. См. европейские патенты 452101, 337547, WO 2003/092580, WO 2004/000,469, заявку на патент США 2007004715, и C.J. Swain, et al. J. Med. Chem. (1992) 35: 1019-1031.

Настоящее изобретение дает технические преимущества, например, эти соединения являются новыми и эффективными против вируса гепатита С. Кроме того, эти соединения имеют преимущества при использовании в качестве лекарственных средств, например, в отношении одного или нескольких механизмов действия, связывания, эффективности торможения, селективности действия, растворимости, профилей безопасности или биодоступности.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, включая фармацевтически приемлемые соли, а также композиции и методы лечения с использованием этих соединений. Эти соединения могут быть полезны при лечении различных заболеваний центральной нервной системы.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I или его стереоизомер



I

где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей изоксазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пирамидинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксандинил, хиназолинил, нафтиридинил, индазолил, индолил, 2-индоловил, бензоксазолил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, фуропиридинил, тиенопиридинил, тиенопирамидинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, тиазолопиридинолил, тиазолопиразинил, тиазолопирамидинил, триазолопиридинил, триазолопиразинил, пирролтриазинил, 5,6-дигидробензо[b]хиназолинил, 5H-хромено[4,3-d]пирамидинил, 6,7-дигидро-5H-цикlopента[d]пирамидинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 7,8-дигидрохиназолин-5(6H)-онил и тетрагидробензотиазолил, и замещен независимо друг от друга замещающими группами 0-3, которые выбирают из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алоалкокси C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтио, фенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонил, метилендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пирамидинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридинил, фенил и бензил, и где пиридинил, фенил и бензил замещены независимо друг от друга замещающими группами 0-2, которые выбирают из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси и NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; или их фармацевтически приемлемую соль;

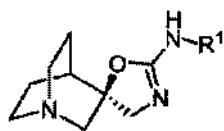
R<sup>2</sup> - водород, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкил или C<sub>1-4</sub>аминоалкил;

R<sup>3</sup> - водород, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкил или C<sub>1-4</sub>аминоалкил;

или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, - аксетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пiperазинил, N-(C<sub>1-4</sub>алкил)piperазинил, морфолинил или гомопиперидинил;

или их фармацевтически приемлемую соль.

Другой аспект настоящего изобретения относится к стереоизомеру формулы I согласно формуле Ia



Ia

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I или Ia, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей диметилизоксазолил, (метил)(фенил)изоксазолил, метилпиразолил, диметилпиразолил, тиенилпиразолил, метоксифенилпиразолил, тиазолил, бромтиазолил, цианотиазолил, метилтиазолил, диметилтиазолил, (метил)(фенил)тиазолил, изопропилтиазолил, бутилтиазолил, бензилтиазолил, метоксифенилметилтиазолил, фенилтиазолил, хлорфенилтиазолил, метоксифенилтиазолил, (метоксифенил)(метил)тиазолил, пиридинилтиазолил, (фенил)(метил)имидаэозолил, метилоксадиазолил, этилоксадиазолил, метилтиадиазолил, фторфенилтиадиазолил, фурилтиадиазолил, (диметилкарбоксамидо)(метил)тиазолил, (пирролидинилСО)тиазолил, фенилтиазолил, пиридинил, бромпиридинил, хлорпиридинил, (хлор)(фтор)пиридинил, (хлор)(метил)пиридинил, дихлорпиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, (циано)(метил)пиридинил, (циано)(диметил)пиридинил, метоксикиридинил, (метилпирролидинил)пиридинил, фенилпиридинил, метоксикиридинилпиридинил, пиридазинил, бромпиридазинил, хлорпиридазинил, метилпиридазинил, метоксикиридазинил, метилтиопиридазинил, пирролидинилпиридазинил, фенилпиридазинил, пиридинилпиридазинил, метоксикиридинилпиридазинил, пирамидинил, (бром)(изопропил)пирамидинил, (бром)(диметил)пирамидинил, (бром)(циклогексипропил)пирамидинил, (бром)(метокси)пирамидинил, (бром)(фенил)пирамидинил, (бром)(пиридинил)пирамидинил, хлорпирамидинил, (хлор)(диметил)пирамидинил, (хлор)(метокси)пирамидинил, метилпирамидинил, этилпирамидинил, (метил)(фенил)пирамидинил, диметилпирамидинил, бутилпирамидинил, изо-пропилпирамидинил, циклопропилпирамидинил, метоксикирамидинил, диметоксикирамидинил, изо-пропоксикирамидинил, циклопентоксикирамидинил, дифторметоксикирамидинил, трифторэтоксикирамидинил, феноксикирамидинил, метилтиопирамидинил, фенилпирамидинил, хлорфенилпирамидинил, метилфенилпирамидинил, метоксифенилпирамидинил, (фенил)(тиазолил)пирамидинил, пиридинилпирамидинил, метоксикиридинилпирамидинил, метоксикиридинилпирамидинил, нафтилипирамидинил, пиразинил, бромпиразинил, (бром)(метокси)пиразинил, хлорпиразинил, метилпиразинил, диметилпиразинил, бутилпиразинил, цианопиразинил, метоксикиридинил, изо-пропоксикиридинил, трифторметилпиридинил и фенилпиридинил и диметилтриазинил,

или их фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I или Ia, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей диметилпиридиноизоксазолил, бензоксазолил, хлорбензоксазолил, фторфенилбензоксазолил, этилфенилбензоксазолил, диметиламинофенилбензоксазолил, пиридинилбензоксазолил, бензотиазолил, ацетамидобензотиазолил, бромбензотиазолил, хлорбензотиазолил, (хлор)(метил)бензотиазолил, (хлор)(метокси)бензотиазолил, фторбензотиазолил, дифторбензотиазолил, цианобензотиазолил, метилбензотиазолил, диметилбензотиазолил, (метил)(метокси)бензотиазолил, этилбензотиазолил, трифторметилбензотиазолил, гидроксибензотиазолил, метоксибензотиазолил, этоксибензотиазолил, изо-пропоксибензотиазолил, трифторметоксибензотиазолил, дифторметоксибензотиазолил, диметоксибензотиазолил, морфолинилбензотиазолил, (пирролидинилСО)бензотиазолил, метилсульфонилбензотиазолил, хлортиазолопиридинил, диметилтиазолопиридинил, бензилокситиазолопиридинил, дифторметокситиазолопиридинил, диметилтиазолопиридинил, бензотриазолил, индолонил, индазолил, броминдазолил, хлориндазолил, фториндазолил, (метил)(метокси)индазолил, метоксииндазолил, трифторметилиндазолил, трифторметоксииндазолил, дифторметоксииндазолил, бензимидазолил, фторбензимидазолил, метилбензимидазолил, (метил)(метокси)бензимидазолил, метоксибензимидазолил, тетрагидробензотиазолил, фуропиридинил, диметилфуропиридинил, тиенопирамидинил, изопропилтиенопирамидинил, диметилтиенопирамидинил, хлортиазолопиридинил, метилтиазолопиридинил, трифторметилтиазолопиридинил, метокситиазолопиридинил, триазолопиридинил, бромтиазолопиридинил, диметиламинотиазолопиридинил, тиазолпиридинил, бромтиазолпиридинил, метокситиазолпиридинил, (метил)(метокси)тиазолпиридинил, хинолинил, бромхинолинил, фторхинолинил, метилхинолинил, (метил)(метокси)хинолинил, изохинолинил, бромизохинолинил, дихлоризохинолинил, метилизохинолинил, диметилизохинолинил, хиноксалинил, хлорхиноксалинил, метилхиноксалинил, метоксихиноксалинил, хиназолинил, бромхиназолинил, нафтиридинил, 5,6-дигидробензо[б]хиназолинил, 5Н-хромено[4,3-д]пирамидинил, 6,7-дигидро-5Н-цилопента[д]пирамидинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил и 7,8-дигидрохиназолин-5(6Н)-онил, или их фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I или Ia, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей фенилтиазолил, (хлор)(метил)пиридинил, (бром)(фенил)пирамидинил, метоксикиридинил, дифторметоксикиридинил, дифторэтоксикиридинил, циклопентоксикиридинил, (метилфенил)пирамидинил, (метоксифенил)пирамидинил, бромпирамидинил, метоксикиридинил, метоксикиридинил, этоксикиридинил, дифторметоксикиридинил, метоксикиридинил, тиазолопиридинил, трифторметилиндазолил, бензимидазолил, изохинолинил и хиназолинил, или их фармацевтически

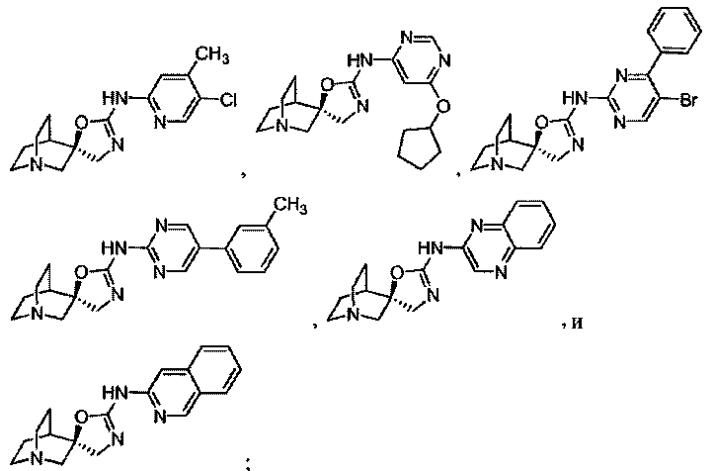
приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I или Ia, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей тиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиrimидинил, пиразинил, бензотиазолил, тиазолопиридинил, индазолил, бензимидазолил, изохиноинил и хиназолинил, и замещен независимо друг от друга замещающими группами 0-3, которые выбирают из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтиофенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонил, метилендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пириддинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридил, фенил и бензил, и где фенил и бензил замещены независимо друг от друга замещающими группами 0-2, которые выбирают из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>галоалкокси и NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, или их фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I или Ia, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей пиридинил, пириддинил, пиразинил, тиазолопиридинил и изохиноинил, и замещен независимо друг от друга замещающими группами 0-3, которые выбирают из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтиофенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонил, метилендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пириддинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридил, фенил и бензил, и где пиридил, фенил и бензил замещены независимо друг от друга замещающими группами 0-2, которые выбирают из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси и NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, или их фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I или Ia, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей пиридинил и изохиноинил, и замещен независимо друг от друга замещающими группами 0-3, которые выбирают из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтио, фенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонил, метилендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пириддинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридил, фенил и бензил, и где пиридил, фенил и бензил замещены независимо друг от друга замещающими группами 0-2, которые выбирают из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси и NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, или их фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, которое выбирают из группы, содержащей



или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей тиазол, тиадиазол, изоксазол, оксазол, пиразол, имидазол, пиридин, пиридазин, пириддин, хинолон, изохинолон, хиноксалин, индазол, индол, 2-индолон, бензотиазол, бензимидазол, бензоксазол, бензо(d)изотиазол, бензизоксазол, изотиазол[5,4-b]пиридин, (1,2,4)триазол[1,5-a]пиридине, тиазол[5,4-b]пиридине и тетрагидробензотиазол, где каждая группа может быть замещена одной или двумя замещающими группами, которые выбирают из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, галоген, гидрокси, циано, трифторметил, дифторметил, фторметил, трифторметокси, дифторметокси, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, фурил, морфолино, метилендиокси, пиридил, C<sub>1-4</sub>алкилфенил, галофенил, диметиламинофенил, C<sub>1-4</sub>алкиламида, -CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, где R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой независимо друг от друга водород, C<sub>1-4</sub>алкил, гидрокси, аминоC<sub>1-4</sub>алкил, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомом, к которому они присоединены, представляют собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, фенил, замещенный фенил, фенилметил, замещенный фенилметил, где вышеуказанный замещенный фенил и замещенный фенилметил замещены независимо друг от друга замещающими группами, которые выбирают из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, трифторметил и трифторметокси, или его фармацевтически приемлемой соли.

В отношении соединения формулы I или Ia диапазон любого варианта вариабельной замещающей

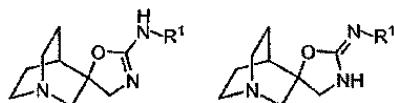
группы, включая R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, можно использовать независимо друг от друга с диапазоном любого другого варианта вариабельной замещающей группы. По существу, настоящее изобретение включает комбинации этих различных аспектов.

Если не указано иначе, эти термины употребляются в следующих значениях: "алкил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, состоящую из 1-4 атомов углерода, "алкенил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, состоящую из 2-4 атомов углерода, по крайней мере с одной двойной связью, "циклоалкил" означает моноциклическую кольцевую систему, состоящую из 3-7 атомов углерода, "галоалкил" или "галоалкокси" включает все галогенированные изомеры от моногало- до пергало. Термины с углеводородной группой (например, алкокси) включают прямые и разветвленные изомеры углеводородной части. Термины в одиночных и множественных скобках предназначены для четкого обозначения соотношения связей для специалиста в данной области техники. Например, такой термин как ((R)алкил) означает алкильную замещающую группу, дополнительно замещенную замещающей группой R.

Настоящее изобретение включает все формы фармацевтически приемлемых солей этих соединений. Фармацевтически приемлемые соли - это те соли, в которых ионы, заряженные с противоположным знаком, существенно не влияют на физиологическую активность или токсичность соединений и их функцию в качестве фармакологических эквивалентов. Эти соли можно получать согласно методикам, общезвестным в органической химии, с использованием готовых реагентов. Некоторые формы анионных солей включают ацетат, ацистрат, бензилат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, глюкуронат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, йодид, лактат, малеат, мезилат, нитрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ксинофоат. Некоторые формы катионных солей включают аммоний, алюминий, бензатин, висмут, кальций, холин, диэтиламин, диэтаноламин, литий, магний, меглумин, 4-фенилциклогексиламин, пиперазин, калий, натрий, трометамин и цинк.

Некоторые из соединений настоящего изобретения существуют в форме стереоизомеров. Настоящее изобретение включает все стереоизомерные формы соединений, включая энантиомеры и диастереоизомеры. Методики получения и разделения стереоизомеров известны в данной области техники.

Настоящее изобретение включает все таутомерные формы этих соединений. Пример таутомерной пары приведен ниже



#### Методы синтеза

Эти соединения могут быть получены согласно методикам, известным в данной области техники, включая описанные ниже и включая варианты, известные в данной области техники. Некоторые реагенты и промежуточные соединения известны в данной области техники. Другие реагенты и промежуточные соединения можно получить согласно методикам, известным в данной области техники, с использованием общедоступных материалов. Вариабельные группы (например, пронумерованные замещающие группы R) используются для описания процесса синтеза соединений и предназначены только для иллюстрации, как получать эти соединения, и их не следует путать с вариабельными группами, использованными в формуле изобретения или других разделах данного описания. Следующие методики предназначены для иллюстративных целей и не налагают каких-либо ограничений на настоящее изобретение.

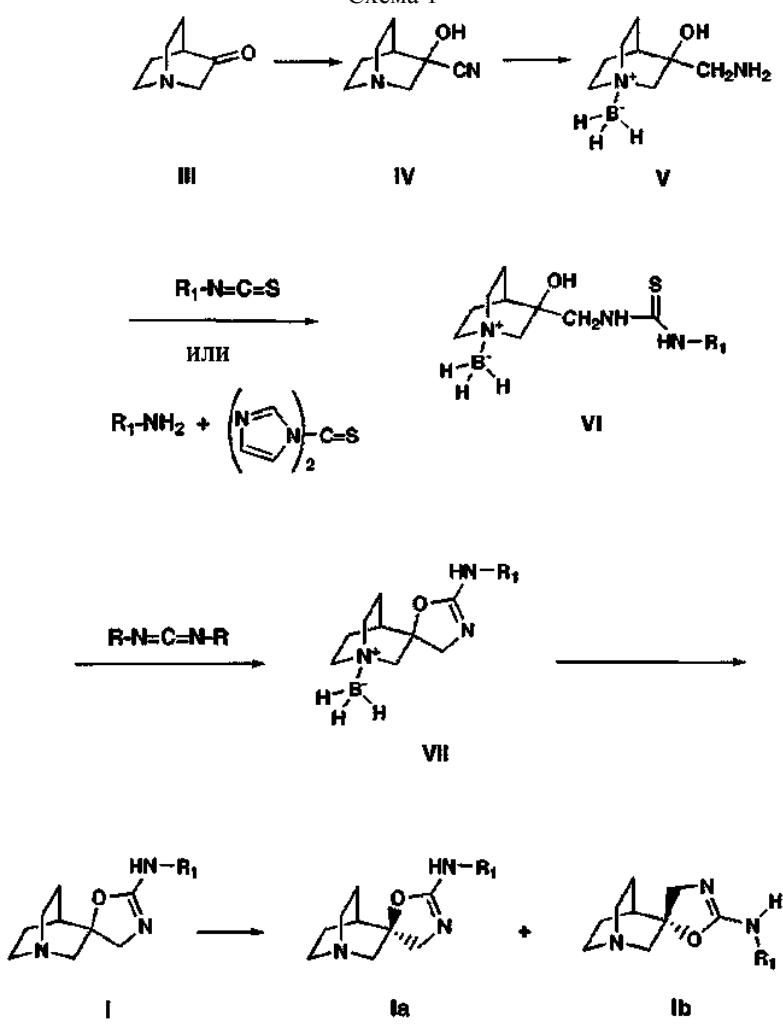
Некоторые из этих соединений можно получить, используя реакции и методики, описанные в данном разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих использующимся реагентам и материалам, и они пригодны для осуществляемых превращений. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие на различных частях молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении замещающих групп, совместимых с условиями реакций, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и необходимо использовать другие методики.

Сокращения, используемые на схемах, обычно соответствуют понятиям, использующимся в данной области техники. Химические сокращения, использующиеся в данном описании и примерах, определены следующим образом: NaHMDS - бис(триметилсили)амид натрия; ДМФ - N,N-диметилформамид; MeOH - метанол; NBS - N-бромсукцинимид; Ar - арил; ТФУК - трифтормукусная кислота; LAH - лития алюминогидрид; ВОС, DMSO - диметилсульфоксид; ч - час, кт - комнатная температура или время удержания (в зависимости от контекста); мин - минуты; EtOAc - этилацетат; ТГФ - тетрагидрофуран; EDTA - этилендиаминтетракусусная кислота; Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир; DMAF - 4-диметиламинопиридин; ДХЭ - 1,2-дихлорэтан; АЦН - ацетонитрил; ДМЭ - 1,2-диметоксисэтан; HOBr - гидрат 1-гидроксибензотриазола; ДИПЭ - диизопропилэтиламин, Nf-CF<sub>3</sub>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> и ТМОФ - trimethylorthoformate.

Сокращения, использующиеся в данном документе, определены следующим образом: 1x - однократно, 2x - двукратно, 3x - трехкратно, °C - градус Цельсия, экв. - эквивалент или эквиваленты, г -

грамм или граммы, мг - миллиграмм или миллиграммы, л - литр или литры, мл - миллилитр или миллилитры, мкл - микролитр или микролитры, Н - нормальный, моль - молярный, ммоль - миллимоль или миллимоли, мин - минута или минуты, ч - час или часы, кт - комнатная температура, RT - время удержания, атм - атмосфера, фкд - фунт на квадратный дюйм, конц. - концентрат, нас. или нас-й - насыщенный, ММ - молекулярная масса, тп - точка плавления, иэ - избыток энантиомеров, МС или масс-спектр - масс-спектрометрия, МС-ИЭР - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, ВЭ - высокоэффективный, МСВР - масс-спектрометрия высокого разрешения, ЖХ-МС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия, ВЭЖХ - жидкостная хроматография высокого давления, ОФ ВЭЖХ - обращенно-фазовая ВЭЖХ, ТСХ или ТСХ - тонкослойная хроматография, ЯМР - ядерно-магнитная резонансная спектроскопия,  $^1\text{H}$  - протон,  $\delta$  - дельта, s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квартет, m - множественный\*, br - широкий, Гц - Герц и  $\alpha$ ,  $\beta$ , R, S, E и Z - стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области техники.

Схема 1



Соединения формулы I получают, как проиллюстрировано на схеме реакции 1.

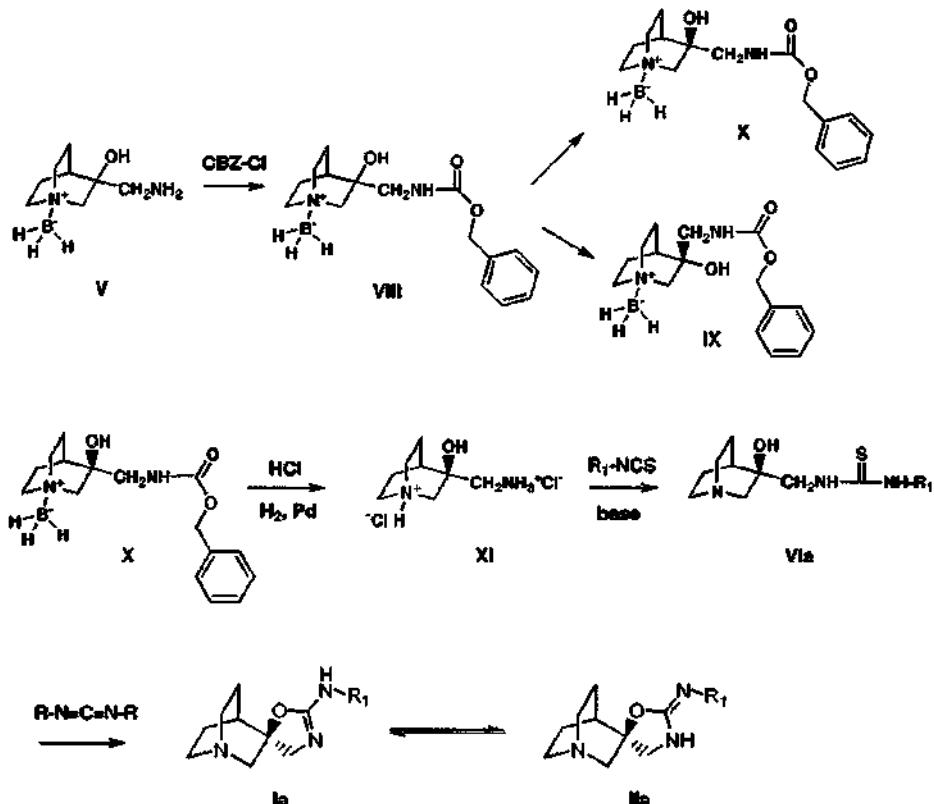
Кетон формулы III (3-хинуклидин) известен, имеется в продаже или может быть получен с помощью методик, известных специалисту в данной области техники. Этот кетон можно превратить в соответствующий цианогидрин формулы IV с помощью реакции с цианидом натрия или калия плюс кислота. Соединение формулы IV можно восстановить до соответствующего аминометильного соединения (борановый комплекс) формулы V с помощью реакции с комплексом боран/тетрагидрофуран.

Соединение формулы V можно включить в реакцию с гетероарилизотиоцианатами прямо в инертном растворителе с получением тиомочевин формулы VI. Или можно провести реакцию между гетероариламином и тиокарбонилдиimidазолом с получением активного соединения, которое можно использовать без выделения для превращения соединения формулы V в соединение формулы VI, гетероариламин можно получить с помощью методик, известных специалисту в данной области техники.

Тиомочевину формулы VI можно циклизировать с использованием, например, диизопропилкарбодиимида с получением оксазолина формулы VII, у которого можно снять защиту кислотой с получением рацемического конечного продукта - соединения формулы I. Соединение формулы I можно превратить в

чистые энантиомеры соединений формулы Ia и формулы Ib путем, известным в данной области техники, например с помощью хиральной хроматографии.

Схема 2

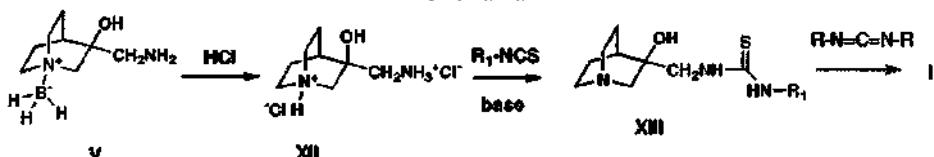


Или свободную аминогруппу хинуклидина формулы V можно блокировать, например, карбобензилоксихлоридом (CBZ-Cl) с получением соединения формулы VIII, как проиллюстрировано на схеме реакции 2.

Рациемическое соединение формулы VIII можно разделить на его энантиомеры, формулы IX и формулы X, с помощью, например, хиральной хроматографии. Либо соединение формулы IX или формулы X и предпочтительно соединение формулы X можно использовать далее, как показано на схеме реакции 2.

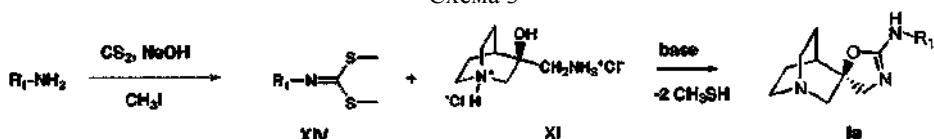
Борановую группу соединения формулы X можно удалить, например, путем обработки разведенной соляной кислотой, и карбобензилоксигруппу можно удалить, например, путем катализитического гидрирования с получением хирального хинуклидинамина формулы XI. Аналогично схеме реакции 1, можно провести реакцию между аминовой солью формулы XI с изотиоцианатами с получением тиомочевины формулы VIa, которую можно включать в реакцию с диалкилкарбодиимидами или смесью тиомочевин (как в реакции с тиокарбонилдиimidазолом) с получением хирального оксазолинхинуклидина соединения формулы Ia и его таутомера формулы IIa.

Схема 2а



Или борановую группу V можно удалить соляной кислотой с получением дигидрохлоридной соли XII, которую можно включить в реакцию в присутствии основания с изотиоцианатом с получением промежуточного соединения - тиомочевины XIII, которую затем можно циклизировать, как на схемах реакции 1-2, с получением соединения I. XII можно также получить с помощью других методик, как описано в патенте США 5137895 (8.11.1992).

Схема 3



Кроме того, можно провести реакцию между (гетеро)ароматическими аминами с карбондисульфидом, гидроксидом натрия и метилийодидом с получением промежуточного продукта - диметилкарбони-

мидодитиоатов XIV. С ними проводят реакцию с дигидрохлоридом XI в присутствии основания для удаления двух молей метантиола и прямого получения желаемых продуктов 1а.

#### **Биологические методики**

##### I) Связывание никотинового-ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$ .

Мембранны готовили для связывания с использованием клеток HEK293, стабильно экспрессирующих никотиновый-ацетилхолиновый рецептор  $\alpha 7$  крысы (nAChR  $\alpha 7$  крысы). Клетки гомогенизировали в гипотоническом литическом буфере при 4°C, состоящем из 10 ммоль Трис (pH 7,4), 5 ммоль EDTA и ингибиторов протеазы, и центрифугировали при 32000 g в течение 20 мин. Осадок промывали однократно в буферном растворе для промывания мембран, состоящем из 50 ммоль Трис (pH 7,4), 1 ммоль EDTA и ингибиторов протеазы, и центрифугировали при 32000 g в течение 20 мин. Этот осадок затем вновь взвешивали в буферном растворе для анализа, состоящем из 50 ммоль K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH 7,4 при 25°C), 1 ммоль EDTA, 0,005% Triton-X 100 0,1% (v/v) коктейля ингибиторов протеазы Sigma. Порции замораживали на сухом льду с этианолом и хранили при -80°C до дня проведения анализа.

II) Ca<sup>2+</sup>-чувствительный флуоресцентный анализ функции канала никотинового-ацетилхолинового рецептора  $\alpha 7$  в клетках млекопитающих ('FLIPR).

Резюме: основные соединения исследовали на активность в качестве агонистов ионных каналов подтипов никотиновых-ацетилхолиновых рецепторов  $\alpha 7$ ,  $\alpha 3\beta 4$ ,  $\alpha 4\beta 2$  и  $\alpha 1\beta 1\delta 1\epsilon$ , экспрессирующихся в клетках млекопитающих HEK293. Активность и эффективность в качестве агонистов определены по показателям кинетической флуоресценции притока Ca<sup>2+</sup> с использованием FLIPR (плашечного ридера изображений флуоресценции) с 384 лунками. Полезность флуоресцентных индикаторов при измерении изменений внутриклеточных концентраций двухвалентных ионов, особенно Ca<sup>2+</sup>, при открытии лекарственных соединений четко задокументирована (Rudiger, R., et al. H.o.ture Reviews, 2003, 4:579-586; Gonzalez J.E., et als Receptors and Channels. 2002, 8:283-295). В этом анализе клеточные линии HEK, экспрессирующие каналы и помещенные на аналитические плашки с 384 лунками, обрабатывали проникающим через мембранны флуоресцентным Ca<sup>2+</sup>-индикаторным красителем, чей S10<sub>nm</sub>-исходящий зеленый сигнал нарастает в ответ на повышение концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>. Базальную флуоресценцию из клеток отслеживают в режиме реального времени, после чего однократно добавляют исследуемые соединения. Если соединение является агонистом неселективных ионных каналов. Последние открываются и обеспечивают перемещение ионов Ca<sup>2+</sup> в клеточную цитоплазму. После чего они связываются с Ca<sup>2+</sup>-индикаторным красителем и дают увеличение выходного сигнала флуоресценции, что фиксирует охлажденная видеокамера CCD.

#### **Материалы и методы.**

Реагенты: ацетометокси(АМ)-эфир Ca<sup>2+</sup>-индикаторного красителя Fluo-4 получен от компании In-Vitrogen, (Карлсбад, штат Калифорния). Ацетилхолин и все компоненты буферных растворов закупали у компании Sigma Chemical, Сент-Луис, штат Монтана, G418 и среду Minimal Essential Medium закупали у компании InVitrogen Life Technologies. Карлсбад, штат Калифорния. Сыворотку плода коровы закупали у компании InVitrogen (Карлсбад, штат Калифорния).

Клеточная культура: клетки HEK293 культивировали в среде Minimal Essential Medium, содержащей 10% (v/v) сыворотки плода коровы при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>. Клетки HEK293, стабильно экспрессирующие ионные каналы, выращивали на такой же среде с добавлением 500 мкг/мл G418.

Анализ потока Ca<sup>2+</sup> в Ca<sup>2+</sup>-каналах, экспрессирующихся в клетках HEK293: клетки HEK293, экспрессирующие исследуемые ионные каналы, сеяли на плашки с 384 лунками с черными стенками, прозрачным дном и покрытыми поли-D-лизином, с плотностью 20000 клеток/лунка в 20 мкл среды Minimal Essential Medium, содержащей 10% (v/v) сыворотки плода коровы, и инкубировали в течение 2 суток при 29°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>. До анализа клетки обрабатывали АМ-эфиром Fluo-4. Обработку клеток завершали путем удаления питательной среды и заменяли ее АМ-эфиром красителя, 30 мкг/лунку (5 мкмоль), смешанным с равновесным солевым раствором Хэнкса (№ 14175-095), содержащего 20 ммоль HEPES, 2,5 ммоль пробеницида, 0,5 ммоль CaCl<sub>2</sub>, 1 ммоль MgCl<sub>2</sub> и 10 мкмоль атропина. Обработку красителем продолжали в течение 90 мин при комнатной температуре. После чего раствор с красителем удаляли и заменяли буфером Хэнкса, 40 мкл/лунку. Обработанные клетки обрабатывали FLIPR384 (Molecular Devices, Саннивейл, штат Калифорния). Краситель Fluo-4 возбуждали аргоновым лазером с длиной волны 488 нм. Эмиссию фильтровали с помощью фильтра с полосой пропускания 540±30 нм. Для оценки эффектов исследуемых соединений с помощью анализа потока Ca<sup>2+</sup> исследуемые соединения использовали на готовых аналитических плашках. В отношении клеток, экспрессирующих ионные каналы никотиновых рецепторов, анализ начинали добавлением буфера Хэнкса, 20 мкл/лунку, содержащего исследуемые соединения. В отношении всех анализов данные регистрировали при 1 Гц в течение 10 с (исходные), затем добавляли буферные растворы, содержащие соединения-стимулы, и дальнейшие измерения проводили при 0,33 Гц в течение 3 мин.

Анализ данных: статистическую надежность анализов потока Ca<sup>2+</sup> через никотиновые рецепторы определяют с помощью пустых растворов и итоговых данных по лункам. Итоговые данные по лункам определяют максимальную активацию каналов для каждой аналитической плашки с соединением (мак-

симальная эффективная доза ацетилхолина); пустые лунки, которые содержат только аналогичное количество DMSO, определяют нулевую активность каналов. Файлы с необработанными данными по единицам флуоресценции, созданные на ридере плашек FLIPR, автоматически экспортируются и подвергаются обработке с помощью внутренних инструментов для анализа данных. Данные по уменьшению процента активации для каждой концентрации исследуемого соединения подгоняют с помощью программы подгонки MathIQ (ID Business Solutions Limited, Суррей, Великобритания). Данные анализировали путем сопоставления максимальных амплитуд изменений флуоресценции с потоком  $\text{Ca}^{2+}$  для заданных условий в отношении исследуемого соединения. Активность (значения  $\text{EC}_{50}$ ) соединений рассчитывают путем усреднения по трем лункам двадцати пунктов CRC. Значения эффективности исследуемых соединений ( $Y_{\max}$ ) выражают относительно максимальной реакции на ацетилхолин по итоговым данным по всем лункам.

### III) Качественный анализ Fos.

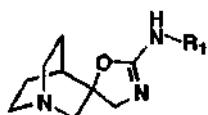
Самцам крыс линии Вистар вводят лекарственное средство (1-1 мкг/кг) или наполнитель (2 мл/кг, подкожно). Через 2 ч после введения крыс быстро обезглавливают, выделяют соответствующие участки головного мозга на льду, взвешивают, замораживают в жидким азоте и хранят при -80°C. Дальнейшую обработку ткани головного мозга для выделения ядер и качественный анализ Fos проводят согласно протоколу, описанному в инструкции к набору для измерения хемилюминесценции, основанному на твердофазном анализе (каталог № 89860, набор EZ-detect c-Fos Trans, Pierce Biotechnology Inc., Рокфорд, штат Иллинойс).

### IV) Тест на нарушения переключения MK-801 у крыс.

В этом тесте используется модификация протокола, описанного Stefani с соавт. (Behavioral Neuroscience, 2003, 117: 728-737). Исследуемые соединения изучают на способность устранять нарушения функции, вызванные в тесте MK-801 (0,03 мкг, интраперитонеально, однократное введение).

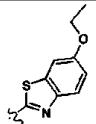
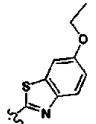
Активность конкретных соединений, описанных в данном документе, исследуют в вышеописанном анализе (II), как отображено в табл. 1.

Таблица 1



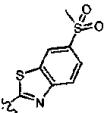
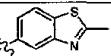
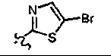
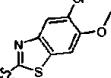
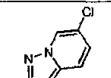
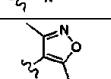
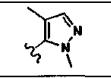
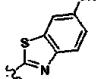
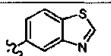
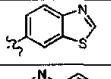
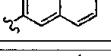
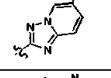
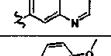
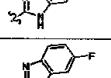
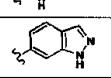
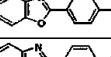
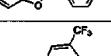
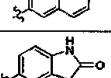
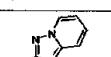
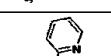
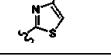
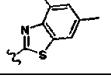
Номер примера	R <sub>1</sub>	FLIPR α7-HI (EC <sub>50</sub> , нмоль)	FLIPR α7-HI (EC <sub>50</sub> , нмоль)
1			+++
la			+
lb			+++
2			++
2a			+
2b			++
3		3840	+
4			+++

4a			+
4b		230	++
5			++
5a			+
5b			+++
6			++
6a		4340	+
6b			+++
7			++
7a			+
7b			+++
8			++
8a		120	++
8b			+
9			++
9a		7315	+
9b			+++
10			++
10a			++
10b			++

11			++
lib		213	++
12			++
12a			++
12b			+
13			+++
13a			++
13b			+++
14			++
14b			++
15			++
15a		6345	+
15b			++
16			++
16a		3174	+
16b			++
17			++
18		3930	+
19			++
20			++
20a			++
20b		318	++

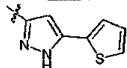
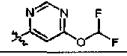
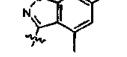
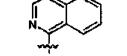
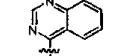
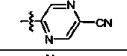
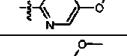
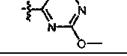
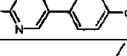
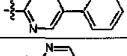
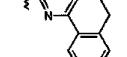
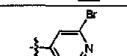
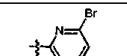
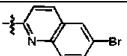
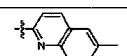
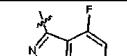
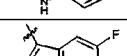
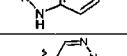
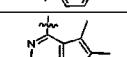
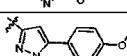
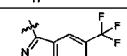
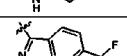
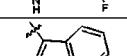
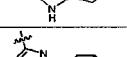
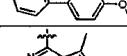
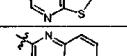
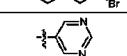
21			+++
22			++
23			+++
24			+++
25		510	++
26			+++
27			+++
28		4010	+
29			++
30			++
31			++
32			++
34			+
35		4035	+
36			++
37			+
38			+++
39			+++
40			+++
41			+++
42			+++
43			+++

44			++
45			++
46		2000	+
47			+++
48		790	++
49		3330	+
50			+++
51			NTb
52		325	++
53			+
54			+
55			+
56			+
57		3900	+
58			+
59		4240	+
60		2550	+
61			++

62			+
63		2600	+
64			+++
65			+
66		360	++
67			+
68			+
70			++
71			+
72			+
73		7550	+
74			+++
75			+
76			++
77		355	++
78			+
81			NT <sup>b</sup>
82			NT <sup>b</sup>
83		240	++
85			+
86			+
87			+++
88			++
89			+++

90		130	++
91			++
92			+++
93			++
94			+++
95			++
96			+
97			++
98			+
99			++
100			+++
101			++
102			+++
103		280	++
104			++
105			++
106			++
107			++
108			NT <sup>b</sup>
109			++
110		450	++
111			++
112			+++
113			+++

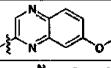
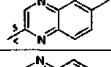
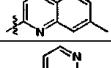
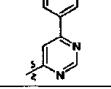
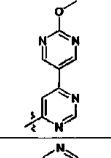
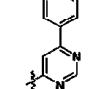
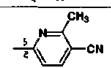
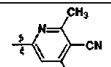
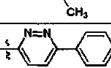
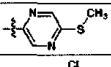
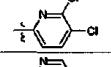
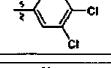
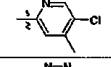
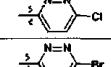
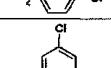
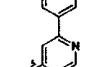
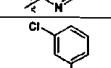
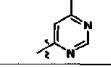
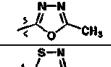
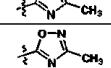
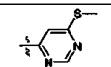
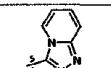
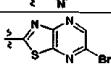
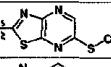
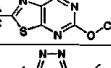
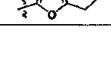
114			++
115			+
116			+
117			++
118			+
119			+++
120		875	++
121			+
122			+++
123			+
124			+
125		17	+++
126			+++
127			+
128			+++
129			++
130			++
131			+
132			++
133			+++
134			+++
135			+++
136			+++
137		137	++
138			+
139		16	+++
140			++
141		4	+++
142			++

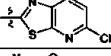
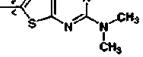
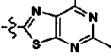
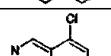
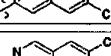
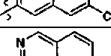
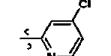
143			++
144			+++
145			+
146			++
147			++
148			+
149		17	+++
150			++
151			++
152		233	++
153			++
154			+
155			++
156			++
157			++
158		135	++
159			+++
160			+
161			+
162			+
163			+++
164			++
165		13	+++
166		11	+++
167			+
168			+++
169			+

170			+++
171			+++
172			++
173			++
174		245	++
175			++
176			++
177			+++
178		17	+++
179			++
180			++
181		13	+++
182			++
183			+++
184			+
185			+
186			++
187		424	++
188			+
189			++
190			+
191			+++
192			++

193		17	+++
194		18	+++
195			+
196		13	+++
197			+++
198		15	+++
199			+
200			+++
201			+++
202		16	+++
203			+++
204			++
205			++
206			+
207			++
208			+
209			+++
210		9	+++
211			++
212			+
213		9	+++
214			+++
215			+++
216			+
217			+

218		285	++
219			+
220			+++
221			++
222			++
223			++
224			++
225			++
226			+++
227			++
228			+++
229			+++
230			+++
231			++
232			++
233			+++
234			+++
235			+
236			+
237			+++
238		16	+++
239		15	+++
240			++

241			+
242			++
243			+
244			+++
245			+++
246			+++
247			++
248			++
249			+
250			+++
251			+++
252			+++
253			+++
254			++
255			++
256			+++
257			+++
258			+
259			+
260			++
261			+++
262			+
263			+++
264			++
265			+++
266			+

267			+++
268			+++
269			+
270			+++
271			+++
272			+++
273			+
274			+
275			++
276			+++
277			+++
278			+++
279			++
280			
281			+++
282			++
283			++
284			+++
285			++
286			++
287			++
288			+++
289			+++
290			+++
291			+++

292			+++
293			++
294			+++
295			++

Активность, определенная по значениям нмоль EC<sub>50</sub>:

+++ = <100 нмоль,

++ = 100-1000 нмоль,

+ = 1000-100000 нмоль,

<sup>b</sup>NT = не исследовали,

H.O. = неактивно (>1000000 нмоль).

#### Фармацевтические композиции и способы лечения

Соединения формулы I связывают рецептор α7 и могут быть полезны в лечении аффективных расстройств и нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы I в производстве лекарственного средства для лечения аффективных расстройств или нейродегенеративных заболеваний.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы I в производстве лекарственного средства для лечения шизофрении или болезни Альцгеймера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения аффективных расстройств или нейродегенеративных заболеваний, заключающемуся во введении терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения шизофрении или болезни Альцгеймера, заключающемуся во введении терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения шизофрении, заключающемуся во введении терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения болезни Альцгеймера, заключающемуся во введении терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

"Больной" означает лицо, пригодное для лечения согласно представлениям специалистов в области аффективных расстройств и нейродегенеративных заболеваний.

"Лечение", "терапия" и схожие термины используются согласно представлениям специалистов в области аффективных расстройств и нейродегенеративных заболеваний.

Соединения настоящего изобретения обычно назначают в виде фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители представляют собой традиционно известные носители, обладающие приемлемыми профилями безопасности. К композициям относятся все часто использующиеся твердые и жидкые формы, включая, например, капсулы, таблетки, пастилки и порошки, а также жидкие суппозиции, сиропы, эликсиры и растворы. Композиции изготавливают с использованием общезвестных фармацевтических методик, и, как правило, в композициях используют традиционные наполнители (такие как вяжущие и увлажняющие средства) и наполнители (такие как вода и спирты). См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985.

Твердые композиции обычно изготавливают в дозированных формах; предпочтительны композиции, содержащие от 1 до 1000 мг активного ингредиента на одну дозу. Некоторые примеры дозировок - 1, 10, 100, 250, 500 и 1000 мг.

Как правило, будут присутствовать другие агенты в диапазоне дозировок, схожих с агентами соответствующих классов, применяющихся в клинических условиях. Обычно это составляет 0,25-1000 мг/ед.

Жидкие композиции обычно выпускают в разных дозировках. Как правило, жидкую композицию будут выпускать в диапазоне дозировок от 1 до 100 нг/мл. Некоторые примеры дозировок - 1, 10, 25, 50 и 100 мг/мл. Как правило, будут присутствовать другие агенты в диапазоне дозировок, схожих с агентами соответствующих классов, применяющихся в клинических условиях. Обычно это составляет 1-100 мг/мл.

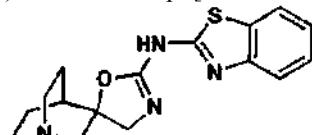
В объем настоящего изобретения входят все традиционные способы введения; предпочтительны

прием внутрь и парентеральные пути введения. Как правило, схема лечения будет схожа со схемой, согласно которой назначают другие агенты, применяющиеся в клинических условиях. Как правило, суточная доза будет находиться в диапазоне 1-100 мг/кг веса тела в сутки. Как правило, при приеме внутрь требуется большее количество соединения и меньшее при парентеральном введении. Однако конкретную схему применения будет определять врач, исходящий из обоснованного медицинского суждения.

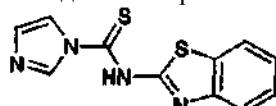
#### Описание конкретных вариантов воплощения изобретения

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектры получали с использованием аппарата Брукера при 500, 400 или 300 МГц и химические сдвиги выражали в  $\delta$  млн<sup>-1</sup> (δ) относительно тетраметилсилина ( $\delta = 0,0$ ). Все этапы выпаривания проводили при сниженном давлении. Если не указано иначе, анализы с ЖХ/МС проводили на аппарате Shimadzu с использованием колонки для обращенно-фазовой хроматографии Phenomenex-LuH.o. 4,6×50 мм S10 при скорости потока 4 мл/мин с использованием 0,1% ТФУК в градиенте метанол/вода [0-100% за 3 мин, с 4-минутным временем прогона] и УФ-детектора, установленного на 220 нм, или колонки для обращенно-фазовой хроматографии Gemini C18 4,6×50 мм, 5 мкм, при скорости потока 5 мл/мин с использованием 10 мкмоль ацетата аммония в градиенте ацетонитрил/вода [5-95% за 3 мин, с 4-минутным временем прогона] и УФ-детектором, установленным на 220 нм (масс-спектрометрия отрицательных ионов). Если не указано иначе, очистка могла быть проведена с помощью препаративной колонки C-18 с использованием градиентов метанол/вода, содержащего 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФУК) и системы для высокоеффективной жидкостной препаративной хроматографии на колонке XTERRA 30×100 мм S5 при скорости потока 40 мл/мин с 12-минутным градиентом.

Пример 1. N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

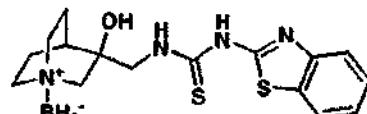


Этап А. N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид



К бензо[d]тиазол-2-амину (20 г, 133 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (30,8 г, 173 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (40°C) в течение 2 ч. Продукт, N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид (28,9 г, 111 ммоль), использовали непосредственно на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки.

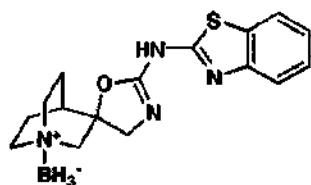
Этап В. (3-((3-Бензо[d]тиазол-2-илтиоуреido)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (9,2 г, 35 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (6,0 г, 35 ммоль), который синтезировали согласно Swain C.J. с соавт., J. Med. Chem., 35: 1019-1031 (1992). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный материал очищали с использованием флэш-хроматографии (50-100% этилацетат/гексаны) с получением первого пятна из фракций, выявленного с помощью ТСХ в качестве продукта. Фракции объединяли и концентрировали с получением (3-((3-бензо[d]тиазол-2-илтиоуреido)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (10,6 г, 29,1 ммоль, 83% выход) в виде порошка белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,88 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,55-7,74 (m, 1H), 7,37-7,53 (m, J=7,32, 7,32 Гц, 1H), 7,16-7,37 (m, J=7,63, 7,63 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,65-3,08 (m, 6H), 1,99-2,22 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,08-1,63 (m, 4H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,40; [M+H]<sup>+</sup> = 363,1.

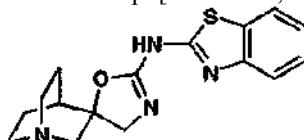
Этап С. (2-(Бензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1-ил)тригидроборат



К 3-((3-бензо[d]тиазол-2-илтиоурео)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-илтригидроборату (10,6 г, 29,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (11,4 мл, 72,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного осадка. Добавляли небольшое количество этилацетата (20 мл) и взвесь обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества фильтровали и промывали небольшими порциями этилацетата (2×10 мл). Твердые вещества сушили в вакуумной печи (80°C) с получением (2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (6,83 г, 20,8 ммоль, 72% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,09 (br, s, 1H), 7,81 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,1-7,24 (m, 1H), 3,88 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,77 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,2-3,37 (m, 1H), 3,17 (dd, J=14,95, 1,83 Гц, 1H), 2,99-3,10 (m, 1H), 2,79-2,98 (m, 3H), 2,27 (br, s, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,71-1,88 (m, 3H), 1,45 (br, s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,44; [M+H]<sup>+</sup> = 315,1.

Этап D. N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (6,6 г, 20,1 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (50,3 мл, 151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию завершали ТСХ (нижнее пятно). Добавляли этилацетат, а затем отделяли водный слой. Водный слой нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические соединения объединяли, сушили сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого порошка. К этому порошку добавляли небольшое количество этилацетата (20 мл). Твердые вещества обрабатывали ультразвуком и фильтровали с получением рацемической смеси N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (5,13 г, 16,3 ммоль, 81% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,02 (br, s, 1H), 7,79 (d, J=7,02 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 3,90 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,65 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,98-3,10 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,07 (br, s, 1H), 1,93 (br, s, 1H), 1,42-1,67 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,15; [M+H]<sup>+</sup> = 315,3.

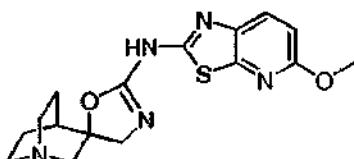
Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AD-H (3×25 см, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из CO<sub>2</sub>/(метанола/ацетонитрила/диэтилацетата=70/30/0,1 (v/v/v)) = 77/23. Длина волны была установлена на 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков. Первый пик с колонки соответствовал (S)-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (1,45 г, 4,61 ммоль, 29,4% выход), (Ia; S-изомер):

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,03 (br, s, 1H), 7,78 (d, J=7,05 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,55 Гц, 1H), 7,27-7,37 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 1H), 3,89 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,64 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,96-3,09 (m, 2H), 2,71-2,88 (m, 2H), 2,66 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,41-1,65 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,15; [M+H]<sup>+</sup> = 315,3. Оптическое вращение (1,23 мг/мл, DMSO) = +5,20°.

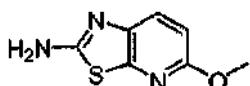
Второй пик соответствовал (R)-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (1,21 г, 3,85 ммоль, 24,5% выход), (Ib; R-изомер):

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,02 (br, s, 1H), 7,79 (d, J=7,32 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,63 Гц, 1H), 7,18 (t, J=7,48 Гц, 1H), 3,90 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,65 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,98-3,10 (m, 2H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,93 (br, s, 1H), 1,42-1,67 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,15; [M+H]<sup>+</sup> = 315,3. Оптическое вращение (3,9 мг/мл, DMSO) = -3,92°.

Пример 2. N-(5-Метокситиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



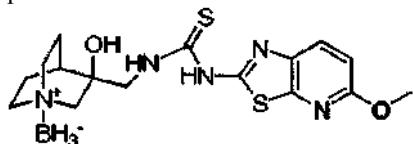
Этап А. 5-Метокситиазол[5,4-*b*]пиридин-2-амин



В 500 мл, 3-горлая колба с механической мешалкой, капельная воронка и термометр. Добавляли уксусную кислоту (100 мл) и охлаждали на ледяной бане. В реакционную смесь добавляли тиоцианат калия (40 г, 412 ммоль) и 6-метоксиридин-3-амин (6,2 г, 49,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной солевой бане до тех пор, пока температура реакционной смеси не падала ниже 0°C. Раствор брома (8 мл, 156 ммоль) в уксусной кислоте (30,0 мл) по каплям добавляли на протяжении 2 ч со скоростью, которая поддерживала температуру реакции ниже 0°C. Требовалось механическое перемешивание. После того как добавление завершилось, смесь отставляли перемешиваться и медленно нагреваться до комнатной температуры на протяжении ночи. Затем добавляли воду (30 мл) и смесь нагревали до 85°C на масляной бане. Затем смесь фильтровали в горячем виде. Фильтр с оранжевым осадком возвращали в реакционную колбу и добавляли дополнительно 50 мл уксусной кислоты. Смесь снова нагревали до 85°C, а затем еще один раз фильтровали в горячем виде. Объединенные фильтраты охлаждали на ледяной бане и нейтрализовали до pH 8 концентрированным хлоридом аммония. Получался фиолетовый осадок, который затем собирали путем фильтрования с получением 5 г неочищенного материала. Этот неочищенный материал заново выкристаллизовывали из метанола (40 мл) с получением 5-метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-амина (3 г, 16,55 ммоль, 33,1% выход) в виде фиолетовых кристаллов.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,60 (1H, d, J=8,42 Гц), 7,41 (2H, s), 6,67 (1H, d, J=8,78 Гц), 3,81 (3H, s).

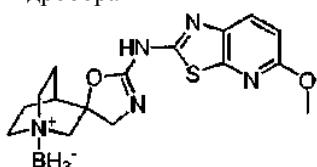
Этап В. (3-Гидрокси-3-((3-(5-метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2.2.2]октан-1-ил)тригидроборат



5-Метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-амин (2,4 г, 13,24 ммоль) делили на два сосуда 5×20 мл с винтовыми крышками. В каждый сосуд добавляли ацетонитрил (10 мл) и тиокарбонилдиimidазол (600 мг). Все сосуды нагревали при 60°C на протяжении ночи. Реакционные сосуды объединяли и концентрировали с получением продукта - неочищенного N-(5-метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида.

Неочищенный продукт взвешивали в N,N-диметилформамиде (50 мл) и затем добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2.2.2]октан-1-ил)тригидроборат (2,7 г, 15,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. ЖХ/МС демонстрировали практически полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду. Продукт экстрагировали сначала толуолом, а затем хлороформом. Органические соединения объединяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(5-метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2.2.2]октан-1-ил)тригидробората (1,36 г, 3,46 ммоль, 26,1% выход). <sup>1</sup>H-ЯМР выявлял молярное отношение 1:0,55 (3-гидрокси-3-((3-(5-метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2.2.2]октан-1-ил)тригидробората (1,36 г, 3,46 ммоль, 26,1% выход) к 5-метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-амину (1,34 г, 1,876 ммоль, 14,17% выход). Смесь использовали непосредственно на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки. МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,23; [M+H]<sup>+</sup> = 392,1.

Этап С. 2-(5-Метокси-3а,7а-дигидротиазол[5,4-b]пиридин-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-1'-ил)тригидроборат

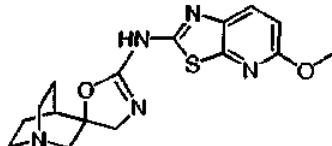


К 3-гидрокси-3-((3-(5-метокситиазол[5,4-b]пиридин-2-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2.2.2]октан-1-ил)тригидроборату (1,7 г, 3,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (1,89 мл, 12,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и затем выливали в воду. Продукт экстрагировали толуолом и хлороформом. Органические слои объединяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала. Это твердое вещество растирали в порошок с эфиром. Твердые вещества затем фильтровали и сушили с получением (2-(5-

метокси-3а,7а-дигидротиазол[5,4-б]пиридин-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (700 мг, 1,94 ммоль, 56,0% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,98 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,78 Гц), 6,81 (1H, d, J=8,42 Гц), 3,87 (3H, s), 3,83 (1H, s), 3,68-3,78 (1H, m), 3,31 (1H, s), 3,15-3,29 (1H, m), 2,78-3,14 (4H, m), 2,26 (1H, br, s), 2,04 (1H, br, s), 1,63-1,89 (3H, m).

Этап D. N-(5-Метокситиазол[5,4-б]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(5-метокситиазол[5,4-б]пиридин-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1-ил)тригидроборату (780 мг, 2,17 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 3M HCl (10 мл, 329 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли хлороформ и воду, а затем отделяли водный слой. Водный слой нейтрализовали бикарбонатом натрия. Продукт экстрагировали хлороформом (2×). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рацемической смеси N-(5-метокситиазол[5,4-б]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (588 мг, 1,70 ммоль, 78% выход) в виде белого порошка.

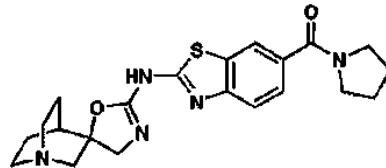
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,90 (1H, br, s), 7,82-7,86 (1H, m), 6,80 (1H, d, J=8,85 Гц), 3,84-3,89 (4H, m), 3,61 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2H, d, J=5,19 Гц), 2,73-2,86 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,78 Гц), 2,07 (1H, br, s), 1,92 (1H, br, s), 1,45-1,65 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,29; [M+H]<sup>+</sup> = 346,1.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiraldak AD-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 35% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

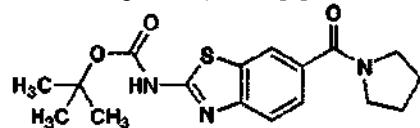
Первый пик с колонки соответствовал (S)-N-(5-метокситиазол[5,4-б]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (212 мг, 0,61 ммоль, 36,1% выход), (2a; S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,89 (1H, br, s), 7,84 (1H, d, J=8,85 Гц), 6,77-6,82 (1H, m), 3,84-3,89 (4H, m), 3,61 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2H, d, J=5,19 Гц), 2,74-2,86 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,63 Гц), 2,06 (1H, br, s), 1,92 (1H, br, s), 1,44-1,65 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,47; [M+H]<sup>+</sup> = 346,2. Оптическое вращение (3,57 мг/мл, DMSO) = -2,58°.

Второй пик соответствовал (R)-N-(5-метокситиазол[5,4-б]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (242 мг, 0,70 ммоль, 41,2% выход), (2b; R-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,89 (1H, br, s), 7,84 (1H, d, J=8,85 Гц), 6,79 (1H, d, J=8,55 Гц), 3,82-3,90 (4H, m), 3,61 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2H, d, J=5,49 Гц), 2,74-2,86 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,78 Гц), 2,06 (1H, br, s), 1,92 (1H, br, s), 1,42-1,65 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,30; [M+H]<sup>+</sup> = 346,2. Оптическое вращение (3,29 мг/мл, DMSO) = +2,43°.

Пример 3. (2-(5Н-1'-Азаспиро[оксазол-4,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-ил)пирролидин-1-ил)метанон



Этап А. трет-Бутил 6-(пирролидин-1-карбонил)бензо[d]тиазол-2-илкарбамат

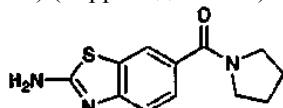


В колбу емкостью 250 мл добавляли 2-(трет-бутилкарбониламино)бензо[d]тиазол-6-карбоновую кислоту (1,0 г, 3,4 ммоль) и пирролидин (0,559 мл, 6,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). К этому раствору добавляли EDC (1,3 г, 6,8 ммоль), 1-гидроксибензотриацисол (1,041 г, 6,8 ммоль), основание Хюнига (2,37 мл, 13,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду и дихлорметан. Воду экстрагировали 3 раза дихлорметаном и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток собирали небольшим количеством дихлорметана и осаждали диэтиловым эфиром/гексанами. Колбу помещали в холодильник на 1 ч и фильтровали. Белый осадок собирали с получением трет-бутил 6-(пирролидин-1-карбонил)бензо[d]тиазол-2-илкарбамата (1,09 г, 3,14 ммоль, 92% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61-7,77 (m, J=8,39, 1,98 Гц, 1H),

7,46-7,63 (m, 1H), 3,39-3,63 (m, 4H), 1,74-2,00 (m, 4H), 1,45-1,62 (m, 9H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,40;  $[M+H]^+$  = 363,1.

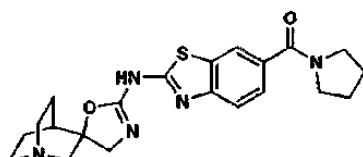
Этап В. (2-Аминобензо[d]тиазол-6-ил) (пирролидин-1-ил)метон



трет-Бутил 6-(пирролидин-1-карбонил)бензо[d]тиазол-2-илкарбамат (1,09 г, 3,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и ТФУК (3 мл, 38,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Реакционную смесь выливали на разделительную воронку и тщательно нейтрализовали бикарбонатом натрия. Жидкость экстрагировали 3-кратно хлороформом и метанолом (4:1). Органические слои концентрировали до твердого осадка белого цвета и растирали в порошок в диэтиловом эфире. Осадок собирали с получением (2-аминобензо[d]тиазол-6-ил)(пирролидин-1-ил)метона (0,497 г, 2,0 ммоль, 64% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 7,86 (d, J=1,51 Гц, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,35-7,46 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 3,41-3,57 (m, 4H), 1,64-1,97 (m, 4H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,39;  $[M+H]^+$  = 248,1.

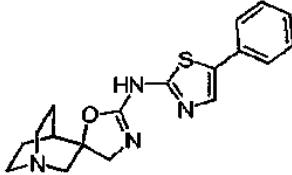
Этап С. (2-(5Н-1'-Азаспиро[оксазол-4,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламин)бензо[d]тиазол-6-ил)пирролидин-1-ил)метанон



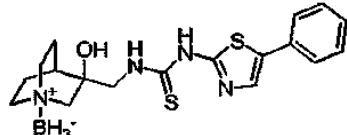
2-(5Н-1'-Азаспиро[оксазол-4,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламин)бензо[d]тиазол-6-ил)пирролидин-1-ил)метанон получали согласно стандартным процедурам примера 1 этапов А-Д и использованием (2-аминобензо[d]тиазол-6-ил)(пирролидин-1-ил)метона (пример 3, этап В) в качестве исходного материала.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,05 (br, s, 1H), 7,99 (d, J=1,76 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,31 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,31, 1,76 Гц, 1H), 3,90 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,65 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,42-3,52 (m, 4H), 3,04 (s, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,81 Гц, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,76-1,98 (m, 5H), 1,41-1,65 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,33;  $[M+H]^+$  = 412,2.

Пример 4. N-(5-Фенилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

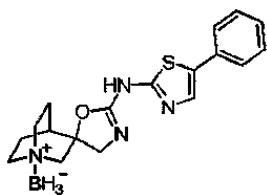


Этап А. ((3-Гидрокси-3-((3-(5-фенилтиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



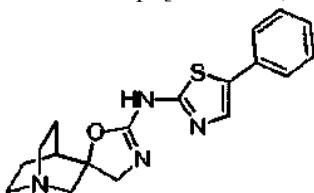
К 5-фенилтиазол-2-амину (0,52 г, 2,9 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (0,68 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×20 мл) с получением промежуточного соединения - N-(5-фенилтиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида. Этот промежуточный продукт взвешивали в N,N-диметилформамиде (30 мл) и затем добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,5 г, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (30-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта собирали и концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(5-фенилтиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,85 г, 2,19 ммоль, 74,4% выход) в виде белого порошка, ЖХ/МС подтверждала наличие продукта с потерей BH<sub>3</sub> в данных условиях ЖХ/МС, время удержания 3,26 ( $M+1\text{-BH}_3$  = 375,33).

Этап В. (2-(5-Фенилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1-ил)тригидроборат



К 3-гидрокси-3-((3-(5-фенилтиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбисицило[2,2,2]октан-1-ил тригидроборату (0,8 г, 2,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилкарбодиимид (1,12 мл, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексан). Объединенные фракции продукта концентрировали в вакууме с получением (2-(5-фенилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицило[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,51 г, 1,44 ммоль, 70% выход) в виде белого порошка. Масса после ЖХ/МС соответствует потере BH<sub>3</sub> при данных условиях ЖХ/МС, время удержания 2,46 (M+1-BH<sub>3</sub> = 341,36).

Этап С. N-(5-Фенилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицило[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(5-фенилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицило[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,56 г, 1,58 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (3,95 мл, 11,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), а затем хлороформом (2×20 мл). Органические соединения объединяли, сушили сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого порошка. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phe-nomenex LuH.o. 30×100 мм; длина волны 220 нм; градиентное время 10 мин; скорость потока 40 мл/мин; растворитель А; 10% метанол - 90%, вода - 10% - 0,1% ТФУК. Растворитель В; 90% метанол - 10% вода - 0,1% ТФУК). Фракции объединяли, нейтрализовали 1N гидроксидом натрия и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл) и хлороформом (2×30 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(5-фенилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицило[2,2,2]октан]-2-амина (0,4 г, 1,175 ммоль, 74,3% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,63 (1H, br, s), 7,71 (1H, s), 7,52 (2H, d, J=7,32 Гц), 7,37 (2H, t, J=7,78 Гц), 7,25 (1H, t, J=7,32 Гц), 3,82 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,57 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,02 (2H, d, J=4,27 Гц), 2,79 (2H, t, J=7,63 Гц), 2,66 (2H, t, J=7,63 Гц), 2,04 (1H, br, s), 1,92-1,97 (1H, m), 1,44-1,65 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,52; [M+H]<sup>+</sup> = 341,3.

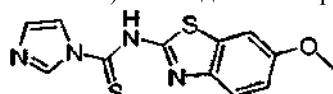
Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AS-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>, и исследовали с помощью УФ-детектора при 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

Первый пик с колонки соответствовал 0,4 г, 1,15 ммоль, 32,7% (4a, S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,69 (s, 1H), 7,69-7,87 (m, 1H), 7,52-7,66 (m, J=10,99 Гц, 2H), 7,37-7,51 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 2H), 3,52-4,00 (m, 2H), 2,98-3,23 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 2H), 2,64-2,78 (m, 2H), 1,88-2,19 (m, J=60,43 Гц, 2H), 1,40-1,77 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,77; [M+H]<sup>+</sup> = 341,1.

Второй пик соответствовал 0,4 г, 1,15 ммоль, 32,7% (4b, R-изомер): L,M,P, 187-9°C, <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,64 (s, 1H), 7,62-7,84 (m, 1H), 7,44-7,61 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 2H), 7,18-7,31 (m, 1H), 3,50-3,99 (m, 2H), 2,94-3,14 (m, 2H), 2,74-2,91 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,34-1,72 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,78; [M+H]<sup>+</sup> = 341,1.

Пример 5. N-(6-Метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицило[2,2,2]октан]-2-амин.

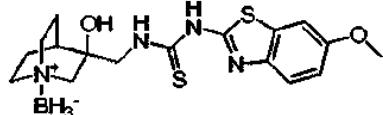
Этап А. N-(6-Метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-Н-имидацол-1-карботиамид



К 6-метоксибензо[d]тиазол-2-амину (0,53 г, 2,94 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиимиадол (0,681 г, 3,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×20 мл) с получением продукта. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки.

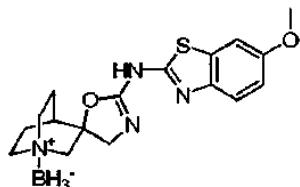
Этап В. (3-Гидрокси-3-((3-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбисицило

[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



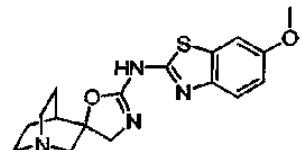
К N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (0,82 г, 2,82 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,48 г, 2,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (30-100% этилацетат/гексан). Чистые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил) тригидробората (0,7 г, 1,78 ммоль, 63,2% выход) в виде белого порошка. ЖХ/МС подтверждала наличие продукта с потерей BH<sub>3</sub> при данных условиях ЖХ/МС, время удержания 3,11 (M+1-BH<sub>3</sub> = 379,4).

Этап С. ((2-(6-Метоксибензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К 3-гидрокси-3-((3-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,68 г, 1,73 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,95 мл, 6,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,35 г, 0,98 ммоль, 56,4% выход) в виде белого порошка, ЖХ/МС M<sup>+</sup> - BH<sub>3</sub> = 345,2.

Этап D. N-(6-Метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К 2-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,33 г, 0,921 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (2,30 мл, 6,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), а затем хлороформом (2×20 мл). Органические соединения объединяли, сушили сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого порошка. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex LuH.o. 30×100 мм; длина волны 220 нм; градиентное время 10 мин; скорость потока 40 мл/мин; растворитель А; 10% метanol - 90% вода - 0,1% ТФУК. Растворитель В; 90% метanol - 10% вода - 0,1% ТФУК). Фракции объединяли, нейтрализовали 1N гидроксидом натрия и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,25 г, 0,73 ммоль, 79% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,88 (1Н, d, J=1,22 Гц), 7,48-7,52 (1Н, m), 7,40 (1Н, d, J=2,75 Гц), 6,92 (1Н, dd, J=8,70, 2,59 Гц), 3,87 (1Н, d, J=9,77 Гц), 3,77 (3Н, s), 3,61 (1Н, d, J=9,77 Гц), 3,03 (2Н, s), 2,75-2,86 (2Н, m), 2,67 (2Н, t, J=7,78 Гц), 2,06 (1Н, br, s), 1,91 (1Н, br, s), 1,41-1,65 (3Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,44; [M+H]<sup>+</sup>=345,3.

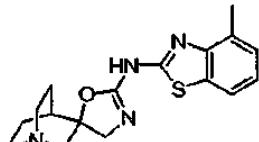
Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AD-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 23% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>, и исследовали с помощью УФ-детектора при 220 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

Первый пик с колонки соответствовал 205,5 мг, 0,60 ммоль, 34,1%, (5a; S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,88 (1Н, br, s), 7,50 (1Н, d, J=8,81 Гц), 7,40 (1Н, d, J=2,52 Гц), 6,92 (1Н, dd, J=8,81, 2,77 Гц), 3,87 (1Н, d, J=9,82 Гц), 3,77 (3Н, s), 3,58-3,65 (1Н, m), 3,02 (2Н, s), 2,74-2,86 (2Н, m), 2,66 (2Н, t, J=7,68 Гц), 2,03-2,08 (1Н, m), 1,91 (1Н, br, s), 1,39-1,65 (3Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,40; [M+H]<sup>+</sup> = 345,2.

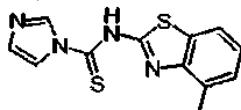
Второй пик соответствовал 206,9 г, 0,6 ммоль, 34%, (5b; R-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

$\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,88 (1H, br, s), 7,50 (1H, d, J=8,56 Гц), 7,40 (1H, d, J=2,52 Гц), 6,93 (1H, dd, J=8,81, 2,52 Гц), 3,87 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,77 (3H, s), 3,62 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,02 (2H, s), 2,75-2,86 (2H, m), 2,67 (2H, t, J=7,68 Гц), 2,04-2,09 (1H, m), 1,92 (1H, br, s), 1,42-1,66 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,70; [M+H]<sup>+</sup> = 345,1.

Пример 6. N-(4-Метилбензотиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

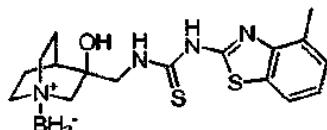


Этап А. N-(4-Метилбензо[d]тиазол-2-ил)-H-имидазол-1-карботиамид



К 4-метилбензо[d]тиазол-2-амину (1,1 г, 2,6 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (1,552 г, 8,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (50°C) в течение 1 ч с получением N-(4-метилбензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида (900 мг, 3,28 ммоль, 49% выход) и затем использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки или исследования.

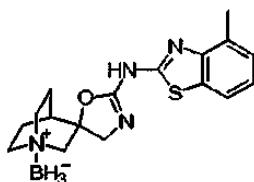
Этап В. (3-Гидрокси-3-((3-(4-метилбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(4-метилбензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (0,71 г, 2,59 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,44 г, 2,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта собирали и концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(4-метилбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,65 г, 1,73 ммоль, 66,7% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,93 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,22-7,26 (1H, m), 7,19 (1H, t, J=7,63 Гц), 3,75-3,93 (2H, m), 2,72-2,95 (6H, m), 2,56 (3H, s), 2,03-2,14 (1H, m), 1,95 (1H, br, s), 1,78-1,87 (1H, m), 1,73 (1H, ddd, J=13,81, 9,23, 5,04 Гц), 1,56 (1H, td, J=9,99, 7,78 Гц), 1,38 (2H, br, s), (ЖХ/МС) время удержания = 3,70; [M+H]<sup>+</sup> = 375,2.

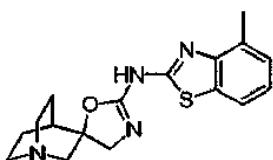
Этап С. ((2-(4-Метилбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К 3-гидрокси-3-((3-(4-метилбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,62 г, 1,65 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,33 мл, 2,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением (2-(4-метилбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат (0,4 г, 1,17 ммоль, 70,9% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,90 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,09 (t, J=7,48 Гц, 1H), 3,90 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,77 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (d, J=1,53 Гц, 1H), 3,13-3,20 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 1H), 2,85-2,94 (m, 4H), 2,57 (s, 4H), 2,28 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,75-1,83 (m, 4H), 1,45 (s, 1H), (ЖХ/МС) время удержания = 2,73; [M+H]<sup>+</sup> = 343,2.

Этап D. N-(4-метилбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(4-метилбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,38 г, 1,11 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (2,78 мл, 8,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат и водный слой собирали и нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-метилбенzo[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]амина (0,195 г, 0,594 ммоль, 53,5% выход) в виде белого порошка.

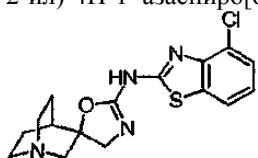
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,84 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,32 Гц, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,08 (t, J=7,63 Гц, 1H), 3,92 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,66 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,76-2,85 (m, 2H), 2,68 (t, J=7,48 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,61 (d, J=3,05 Гц, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,50 (dd, J=1A1, 2,59 Гц, 1H), (ЖХ/МС) время удержания = 1,76; [M+H]<sup>+</sup> = 329,2.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AS-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>, и исследовали с помощью УФ-детектора при 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

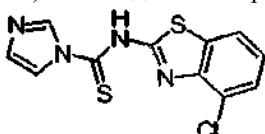
Первый пик с колонки соответствовал 0,07 мг, 0,21 ммоль, 38,9%, (6a; S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,83 (br, s, 1H), 7,59 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,08 (t, J=7,63 Гц, 1H), 3,92 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,66 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,73-2,89 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,09 (br, s, 1H), 1,93 (br, s, 1H), 1,43-1,71 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,75; [M+H]<sup>+</sup> = 329,1.

Второй пик соответствовал 0,07 г, 0,21 ммоль, 38,1%, (6b; R-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,84 (br, s, 1H), 7,59 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,20 Гц, 1H), 7,08 (t, J=7,48 Гц, 1H), 3,92 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,66 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,93 (br, s, 1H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,75; [M+H]<sup>+</sup> = 329,1.

Пример 7. N-(4-Хлорбенzo[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

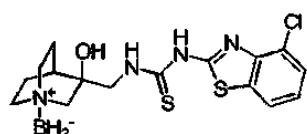


Этап А. N-(4-Хлорбенzo[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид



К 4-хлорбенzo[d]тиазол-2-амину (1,12 г, 6,07 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (1,405 г, 7,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (40°C) в течение 1 ч с получением N-(4-хлорбенzo[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида (0,33 г, 1,12 ммоль, 18,5% выход) и затем использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки или исследования.

Этап В. (3-((3-(4-Хлорбенzo[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат

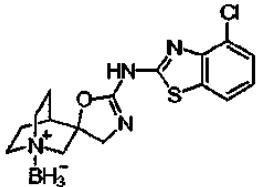


К N-(4-хлорбенzo[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (0,3 г, 1,018 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,173 г, 1,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (60-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта собирали и концентрировали в вакууме с получением (3-((3-(4-хлорбенzo[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,25 г, 0,63 ммоль, 61,9% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12,19 (s, 1H), 9,72 (br, s, 1H), 7,93 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,88 (dd, J=13,73, 4,88 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=13,73, 4,88 Гц,

1H), 2,73-2,95 (m, 6H), 2,08 (br, s, 1H), 1,96 (br, s, 1H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,39 (br, s, 3H).

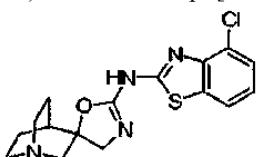
Этап С. 2-(4-Хлорбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К 3-((3-(4-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,23 г, 0,58 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,117 мл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/тексан). Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением 2-(4-хлорбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат (0,1 г, 0,27 ммоль, 47,6% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,95 (s, 1H), 7,79 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,18 (t, J=7,93 Гц, 1H), 3,92 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,77 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 3,19 (dd, J=15,26, 1,53 Гц, 1H), 3,01-3,11 (m, 1H), 2,81-3,00 (m, 3H), 2,31 (br, s, 1H), 2,03-2,15 (m, 1H), 1,70-1,89 (m, 3H), 1,45 (br, s, 3H).

Этап D. N-(4-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К 2-(4-хлорбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,08 г, 0,221 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3M HCl (0,551 мл, 1,654 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат и водный слой собирали и нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,05 г, 0,14 ммоль, 65,0% выход) в виде белого порошка.

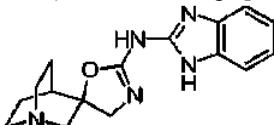
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,90 (br, s, 1H), 7,77 (dd, J=7,78, 1,07 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,78, 1,07 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,78 Гц, 1H), 3,94 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,67 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,00-3,11 (m, 2H), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,68 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,11 (br, s, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 1,47-1,67 (m, 3H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 2,11; [M+H]<sup>+</sup> = 349,1.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak OJ-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 220 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

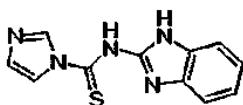
Первый пик с колонки соответствовал (S)-N-(хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,11 г, 0,30 ммоль, 34,8% выход), (7a; S-изомер): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,90 (br, s, 1H), 7,77 (d, J=7,32 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,93 Гц, 1H), 3,94 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,67 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,00-3,11 (m, 2H), 2,76-2,90 (m, 2H), 2,68 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,11 (br, s, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,47-1,68 (m, 3H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 2,06; [M+H]<sup>+</sup> = 349,1.

Второй пик соответствовал (R)-N-(хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,11 г, 0,30 ммоль, 35,2% выход), (7b; R-изомер): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,89 (br, s, 1H), 7,77 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,93 Гц, 1H), 3,94 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,67 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,99-3,11 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,68 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,11 (br, s, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,44-1,68 (m, 3H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 2,07; [M+H]<sup>+</sup> = 349,1.

Пример 8. N-(<sup>1</sup>H-Бензо[d]имидазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

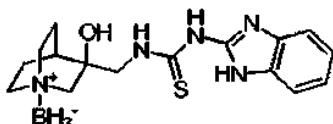


Этап А. N-(<sup>1</sup>H-Бензо[d]имидазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид



К <sup>1</sup>Н-бензо[д]имидазол-2-амину (1,28 г, 9,61 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (2,227 г, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (40°C) в течение 1 ч с получением N-(<sup>1</sup>Н-бензо[д]имидазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имидазол-1-карботиамида (1,8 г, 7,4 ммоль, 77% выход) и затем использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки или исследования.

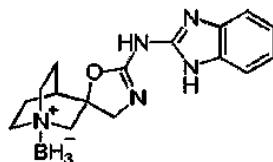
Этап В. (3-((3-<sup>1</sup>Н-Бензо[д]имидазол-2-илтиоурео)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(<sup>1</sup>Н-бензо[д]имидазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имидазол-1-карботиамиду (1,07 г, 4,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,748 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (60-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением ((3-((3-<sup>1</sup>Н-бензо[д]имидазол-2-илтиоурео)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (1,28 г, 3,71 ммоль, 84% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,41 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 7,43 (d, J=3,05 Гц, 3H), 7,13 (ddd, J=9,46, 3,81, 3,51 Гц, 3H), 5,36 (s, 1H), 4,01-4,07 (m, 3H), 3,79 (dd, J=13,28, 4,12 Гц, 1H), 2,83-2,92 (m, 6H), 2,71 (d, J=14,04 Гц, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 3H), 1,74 (td, J=9,46, 5,49 Гц, 2H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,38 (s, 2H), 1,31 (s, 1H), ЖХ/МС подтверждала наличие продукта с потерей BH<sub>3</sub> при данных условиях ЖХ/МС, время удержания 2,75 (M+1-BH<sub>3</sub>= 332,2).

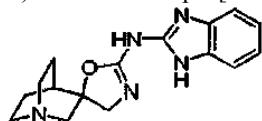
Этап С. 2-(<sup>1</sup>Н-Бензо[д]имидазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро-[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К (3-((3-<sup>1</sup>Н-бензо[д]имидазол-2-илтиоурео)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (1,0 г, 2,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,587 мл, 3,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением (2-(1Н-бензо[д]имидазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,81 г, 2,6 ммоль, 90% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,29 (s, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 3,90 (t, J=9,77 Гц, 1H), 3,75 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,13 (dd, J=14,95, 1,53 Гц, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 3H), 1,45 (s, 1H). ЖХ/МС подтверждала наличие продукта с потерей BH<sub>3</sub> при данных условиях ЖХ/МС, время удержания 2,29 (M+1-BH<sub>3</sub>= 298,2).

Этап D. N-(<sup>1</sup>Н-Бензо[д]имидазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро-[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К 2-(<sup>1</sup>Н-бензо[д]имидазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,77 г, 2,5 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (6,2 мл, 18,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат и водный слой собирали и нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(<sup>1</sup>Н-бензо[д]имидазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,5 г, 1,68 ммоль, 68% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,45 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00 (dd, J=5,65, 2,90 Гц, 4H), 3,91 (d, J=10,07 Гц, 2H), 3,64 (d, J=10,07 Гц, 2H), 2,98-3,05 (m, 4H), 2,73-2,82 (m, 4H), 2,67 (t, J=7,63 Гц, 4H), 2,03 (d, J=2,75 Гц, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 4H), 1,44-1,51 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) вре-

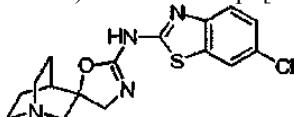
мя удержания = 1,30;  $[M+H]^+$  = 298,2.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AS-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в  $\text{CO}_2$ , и исследовали с помощью УФ-детектора при 330 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

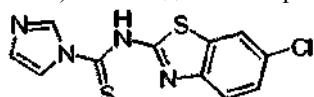
Первый пик с колонки соответствовал 0,11 мг, 0,36 ммоль, 33,0%, (8a; R-изомер): М.Р., 255°C (dec),  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,43 (br, s, 1H), 9,16 (br, s, 1H), 7,14-7,53 (m, 2H), 6,82-7,09 (m, 2H), 3,91 (d, J=9,77 Гц, 1H), 2,96-3,09 (m, 2H), 2,71-2,87 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 1H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,26;  $[M+H]^+$  = 298,2.

Второй пик соответствовал 0,11 г, 0,36 ммоль, 33,0%, (8b; S-изомер):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,43 (br, s, 1H), 9,20 (br, s, 1H), 7,10-7,60 (m, 2H), 6,83-7,11 (m, 2H), 3,91 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,64 (d, J=9,77 Гц, 1H), 2,94-3,16 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,59-2,72 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,81-1,95 (m, 1H), 1,53-1,71 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,28;  $[M+H]^+$  = 298,2.

Пример 9. N-(6-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

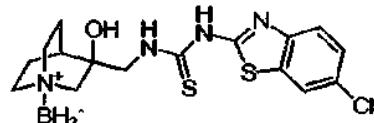


Этап А. N-(6-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-карботиамид



К 6-хлорбензо[d]тиазол-2-амину (1,14 г, 6,17 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (1,43 г, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (40°C) в течение 1 ч с получением N-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-карботиамида (1,16 г, 3,9 ммоль, 64% выход) и затем использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки или исследования.

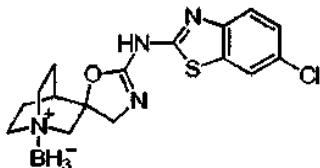
Этап В. (3-((3-(6-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-карботиамиду (0,86 г, 2,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,5 г, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (60-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта собирали и концентрировали в вакууме с получением (3-((3-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,4 г, 1,01 ммоль, 34,6% выход) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,92 (br, s, 1H), 9,89 (br, s, 1H), 8,08 (br, s, 1H), 7,62 (br, s, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 5,40 (br, s, 1H), 3,88 (d, J=10,20 Гц, 1H), 3,76 (d, J=10,20 Гц, 1H), 2,67-3,02 (m, 6H), 2,08 (br, s, 1H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,73 (br, s, 1H), 1,01-1,63 (m, 4H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,87;  $[M+H]^+$  = 395,1.

Этап С. 2-(6-Хлорбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат

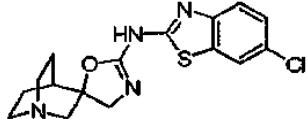


К 3-((3-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,37 г, 0,93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-дизопропилкарбодиимид (0,19 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексан). Объединенные фракции продукта концентрировали в вакууме с получением 2-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат (0,12 г, 0,33 ммоль, 35,5% выход) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,10 (br, s, 1H), 7,95 (d, J=2,14 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,55 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,55, 2,14 Гц, 1H), 3,88 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,76 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,26-3,37 (m, 1H), 3,17 (dd,

$J=14,95, 1,83$  Гц, 1H), 3,00-3,11 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 3H), 2,28 (br, s, 1H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 3H), 1,46 (br, s, 3H), ЖХ/МС: время удержания 2,94 (MH<sup>+</sup>-BH<sub>3</sub> = 349,1).

Этап D. N-(6-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К 2-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,1 г, 0,28 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3M HCl (0,69 мл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат и водный слой собирали и нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,06 г, 0,17 ммоль, 62,4% выход) в виде белого порошка.

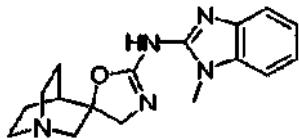
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,03 (br, s, 1H), 7,93 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,35 (t, J=7,93 Гц, 1H), 3,90 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,65 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,99-3,11 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,43-1,68 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,07; [M+H]<sup>+</sup> = 349,1.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AS-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>, и исследовали с помощью УФ-детектора при 220 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

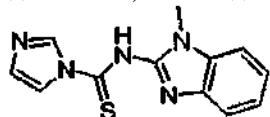
Первый пик с колонки соответствовал 0,034 г, 0,10 ммоль, 36,2%, (9a; S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,02 (br, s, 1H), 7,93 (d, J=2,14 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,55 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,55, 2,14 Гц, 1H), 3,90 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,65 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H), 2,73-2,89 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,48 Гц, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,93 (br, s, 1H), 1,43-1,69 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,05; [M+H]<sup>+</sup> = 349,1. Оптическое вращение = +4,00°.

Второй пик соответствовал 0,037 г, 0,10 ммоль, 39,4%, (9b; R-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSCM<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,02 (br, s, 1H), 7,93 (d, J=2,14 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,55 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,55, 2,44 Гц, 1H), 3,90 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,65 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,93-3,13 (m, 2H), 2,72-2,91 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,93 (d, J=1,22 Гц, 1H), 1,44-1,68 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,04; [M+H]<sup>+</sup> = 349,1. Оптическое вращение = -3,74°.

Пример 10. N-(1-Метил-<sup>1</sup>Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

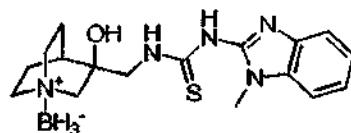


Этап А. N-(1-Метил-<sup>1</sup>Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имидазол-1-карботиамид



К 1-метил <sup>1</sup>Н-бензо[d]имидазол-2-амину (1,28 г, 8,7 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (2,015 г, 11,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (40°C) в течение 1 ч с получением N-(метил-<sup>1</sup>Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имидазол-1-карботиамида (1,6 г, 6,22 ммоль, 71,5% выход) и затем использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки или исследования.

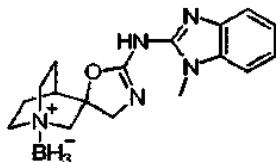
Этап В. (3-Гидрокси-3-((3-(1-метил-<sup>1</sup>Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(1-метил-<sup>1</sup>Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имидазол-1-карботиамиду (1,04 г, 4,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,687 г, 4,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (60-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(1-метил-<sup>1</sup>Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората

(1,28 г, 3,56 ммоль, 88% выход) в виде белого порошка, ЖХ/МС подтверждала наличие продукта с потерей  $\text{BH}_3$  при данных условиях ЖХ/МС, время удержания 3,01 ( $M+1-\text{BH}_3 = 346,2$ ).

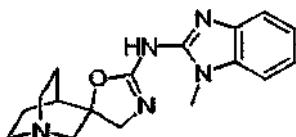
Этап С. 2-(1-Метил- $^1\text{H}$ -бензо[d]имидазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К (3-гидрокси-3-((3-(1-метил- $^1\text{H}$ -бензо[d]имидазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (1,19 г, 3,31 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (1,55 мл, 9,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексан). Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением (2-(1-метил- $^1\text{H}$ -бензо[d]имидазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,94 г, 2,9 ммоль, 87% выход) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSCM<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,36 (br, s, 1H), 7,34-7,44 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,00-7,12 (m, 2H), 3,90 (d,  $J=10,32$  Гц, 1H), 3,77 (d,  $J=10,32$  Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (dd,  $J=14,86, 2,27$  Гц, 1H), 3,13 (dd,  $J=14,86, 1,51$  Гц, 1H), 2,95-3,08 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 3H), 2,22 (br, s, 1H), 1,96-2,11 (m, 1H), 1,67-1,89 (m, 3H), 1,43 (br, s, 3H), ЖХ/МС: время удержания 2,37 ( $M+1-\text{BH}_3 = 312,2$ ).

Этап D. N-(1-Метил- $^1\text{H}$ -бензо[d]имидазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(1-метил- $^1\text{H}$ -бензо[d]имидазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,92 г, 2,8 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (7,1 мл, 21,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат и водный слой собирали и нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(1-метил- $^1\text{H}$ -бензо[d]имидазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,84 г, 2,7 ммоль, 95% выход) в виде белого порошка.

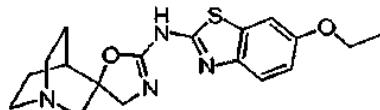
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSCM<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,24-9,39 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 3,92 (d,  $J=10,07$  Гц, 1H), 3,66 (d,  $J=10,07$  Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,97-3,08 (m, 2H), 2,78 (t,  $J=7,81$  Гц, 2H), 2,67 (t,  $J=7,81$  Гц, 2H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,80-1,96 (m, 1H), 1,40-1,66 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,49;  $[M+\text{H}]^+ = 312,2$ .

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak OJ-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 22% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>, и исследовали с помощью УФ-детектора при 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

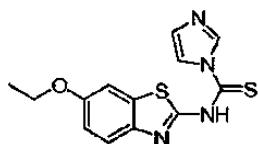
Первый пик с колонки соответствовал 0,065 мг, 0,205 ммоль, 39,8%, (10a; R-изомер):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,31 (br, s, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H), 3,93 (d,  $J=10,10$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=10,10$  Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,93-3,13 (m, 2H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,61-2,74 (m, 2H), 2,05 (br, s, 1H), 1,91 (br, s, 1H), 1,38-1,68 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,37;  $[M+\text{H}]^+ = 312,2$ . Оптическое вращение = -16,02°.

Второй пик соответствовал 0,06 г, 0,19 ммоль, 36,8%, (10b; S-изомер):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,31 (br, s, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 6,93-7,11 (m, 2H), 3,93 (dd,  $J=9,92, 3,20$  Гц, 1H), 3,67 (dd,  $J=9,92, 3,20$  Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,94-3,13 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,04 (br, s, 1H), 1,90 (br, s, 1H), 1,37-1,70 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,37;  $[M+\text{H}]^+ = 312,2$ . Оптическое вращение = +35,99°.

Пример 11. N-(6-Этоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

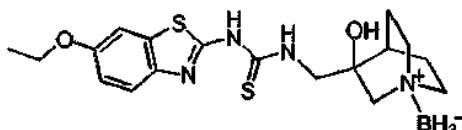


Этап А. N-(6-Этоксибензо[d]тиазол-2-ил)- $^1\text{H}$ -имидазол-1-карбонитрил



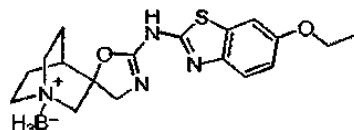
В сосуд помещали 6-этоксибензо[d]тиазол-2-амин (1,5 г, 7,72 ммоль) и ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метантион (1,789 г, 10,04 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали и осадок собирали с получением 2,4 г (7,88 ммоль, 102%) твердых веществ бурого цвета.

Этап В. 3-((3-(6-Этоксибензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-илтригидроборат



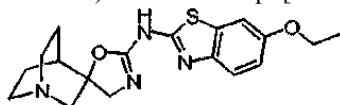
В сосуд помещали N-(6-этоксибензо[d]тиазол-2-ил)<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид (2,4 г, 7,88 ммоль) и (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (1,341 г, 7,88 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч реакционную смесь выливали в воду, хлороформ и органические соединения экстрагировали и концентрировали до получения красного маслянистого вещества. Этот материал использовали в следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки или исследования.

Этап С. (2-(6-Этоксибензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



В колбу помещали (3-((3-(6-этоксибензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (3,2 г, 7,9 ммоль) и N,N'-диизопропилкарбодиимид (4,3 мл, 27,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч и затем выливали в воду и хлороформ. Органические соединения собирали и концентрировали до получения остатка. Остаток растирали в порошок в эфире и осадок собирали с использованием вакуумной фильтрации с получением 1,11 г (2,98 ммоль, 37,8%) серого порошка.

Этап D. N-(6-Этоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



В сосуд помещали (2-(6-этоксибензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат (500 мг, 1,34 ммоль) и HCl (8,06 мл, 24,17 ммоль) в ацетоне (10 мл). Реакцию отслеживали с помощью ВЭЖХ. Через 2 ч реакцию завершали ЖХ/МС. Реакционную смесь выливали в воду и хлороформ и отставляли в сторону органический слой. Водный слой нейтрализовали и экстрагировали хлороформом (2×). Вторую фракцию в хлороформе концентрировали до твердого осадка белого цвета. Твердое вещество растирали в порошок в эфире и осадок собирали с получением 314,4 мг (0,877 ммоль, 65,3%) желаемого материала.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,89 (1H, br, s), 7,50 (1H, d, J=8,81 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,52 Гц), 6,91 (1H, dd, J=8,81, 2,52 Гц), 4,03 (2H, q, J=7,05 Гц), 3,87 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,62 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,02 (2H, s), 2,78 (2H, t, J=7,81 Гц), 2,66 (2H, t, J=7,68 Гц), 2,05 (1H, br, s), 1,91 (1H, br, s), 1,42-1,67 (3H, m), 1,33 (3H, t, J=7,05 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,60; [M+H]<sup>+</sup> = 359,0.

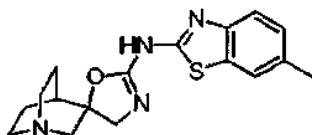
Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AS-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>, и исследовали с помощью УФ-детектора при 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

Первый пик с колонки соответствовал 62,4 мг, 0,17 ммоль, 31,2%, (11a; S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,87 (1H, br, s), 7,49 (1H, d, J=8,55 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,44 Гц), 6,91 (1H, dd, J=8,85, 2,44 Гц), 4,03 (2H, q, J=7,02 Гц), 3,87 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,61 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,02 (2H, s), 2,72-2,85 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,63 Гц), 2,05 (1H, br, s), 1,91 (1H, br, s), 1,43-1,64 (3H, m), 1,33 (3H, t, J=7,02 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,81; [M+H]<sup>+</sup> = 359,1.

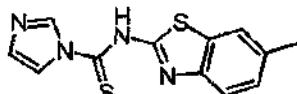
Второй пик соответствовал 58,9 г, 0,164 ммоль, 29,5%, (11b; R-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,86 (1H, br, s), 7,48 (1H, d, J=8,85 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,44 Гц), 6,91 (1H, d, J=2,75 Гц), 4,02 (2H, q, J=7,02 Гц), 3,86 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,61 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,01 (2H, s), 2,72-2,85 (2H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,04 (1H, d, J=2,44 Гц), 1,90 (1H, d, J=4,27 Гц), 1,42-1,63 (3H, m), 1,29-1,35 (3H, m), МС (ЖХ/МС) врем-

мя удержания = 1,52;  $[M+H]^+$  = 359,1.

Пример 12. N-(6-Метилбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

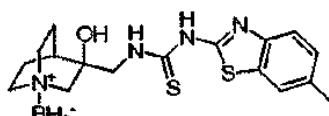


Этап А. N-(6-Метилбензо[d]тиазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-карботиамид



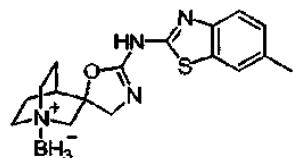
К 6-метилбензо[d]тиазол-2-амину (1,0 г, 6,2 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (1,44 г, 8,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (50°C) в течение 1 ч с получением N-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-карботиамида (1,06 г, 3,86 ммоль, 62% выход) и затем использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки или исследования.

Этап В. (3-Гидрокси-3-((3-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)-1H-имидазол-1-карботиамиду (0,96 г, 3,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,595 г, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (40-100% этилацетат/гексаны). Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,88 г, 2,338 ммоль, 66,8% выход) в виде белого порошка, МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,71;  $[M+H]^+$  = 375,2.

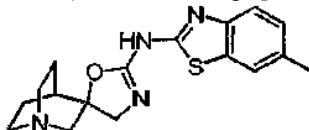
Этап С. (2-(6-Метилбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К 3-гидрокси-3-((3-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,86 г, 2,285 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,288 г, 2,285 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли этилацетат. Осадок фильтровали и промывали дополнительным объемом этилацетата. Порошок сушили в вакуумной печи (70°C) с получением (2-(6-метилбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,65 г, 1,899 ммоль, 83% выход) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,03 (1Н, br, s), 7,59 (1Н, s), 7,51 (1Н, d,  $J=8,24$  Гц), 7,15 (1Н, d,  $J=8,24$  Гц), 3,86 (1Н, d,  $J=10,38$  Гц), 3,74 (1Н, d,  $J=10,38$  Гц), 3,29 (1Н, dd,  $J=15,26, 1,83$  Гц), 3,14 (1Н, d,  $J=15,26$  Гц), 2,99-3,09 (1Н, m), 2,80-2,95 (3Н, m), 2,36 (3Н, s), 2,25 (1Н, br, s), 2,03 (1Н, t,  $J=10,22$  Гц), 1,70-1,85 (3Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,78;  $[M+H]^+$  = 343,2.

Этап D. N-(6-Метилбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(6-метилбензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,24 г, 0,70 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (1,753 мл, 5,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат и водный слой собирали и нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концен-

тировали в вакууме с получением N-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,19 г, 0,58 ммоль, 83% выход) в виде белого порошка.

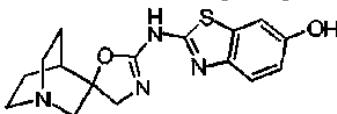
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,96 (1H, br, s), 7,57 (1H, s), 7,49 (1H, d, J=8,24 Гц), 7,13 (1H, d, J=8,24 Гц), 3,88 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,63 (1H, d, J=9,77 Гц), 2,98-3,04 (2H, m), 2,72-2,85 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,63 Гц), 2,36 (3H, s), 2,05 (1H, d, J=2,14 Гц), 1,91 (1H, br, s), 1,53-1,64 (2H, m), 1,42-1,53 (1H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,79; [M+H]<sup>+</sup> = 329,2.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak OJ-H (4,6×25 см, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>, и исследовали с помощью УФ-детектора при 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

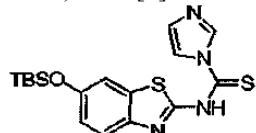
Первый пик с колонки соответствовал 0,11 мг, 0,34 ммоль, 55%, (12a; R-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,95 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,48 (d, J=8,24 Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,24 Гц, 2H), 3,89 (d, J=10,38 Гц, 2H), 3,63 (d, J=10,38 Гц, 2H), 2,99-3,06 (m, 4H), 2,75-2,84 (m, 4H), 2,67 (t, J=7,63 Гц, 4H), 2,37 (s, 7 H), 2,06 (s, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,55-1,64 (m, 4H), 1,49 (dd, J=9,77, 2,44 Гц, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,80; [M+H]<sup>+</sup> = 329,2. Оптическое вращение = -4,52°.

Второй пик соответствовал 0,11 г, 0,34 ммоль, 55%, (12b; S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,24 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,24 Гц, 1H), 3,89 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,63 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,03 (d, J=2,44 Гц, 2H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,49 (dd, J=9,77, 2,75 Гц, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,80; [M+H]<sup>+</sup> = 329,2. Оптическое вращение = +10,08°.

Пример 13. 2-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2иламино)бензо[d]тиазол-6-ол

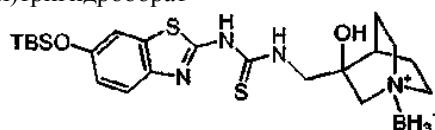


Этап А. N-(6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имиазол-1-карботиамид



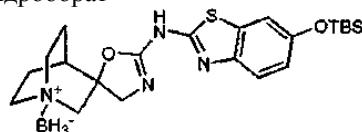
К 6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-амину (полученному как описано в WO 2007/086800 стр. 102) (3,1 г, 11,05 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли тиокарбонилдиimidазол (2,56 г, 14,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом с получением твердого вещества желтого цвета. Продукт, N-(6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имиазол-1-карботиамид (3,85 г, 9,86 ммоль, 89% выход), использовали непосредственно на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки, МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,56; [M+H]<sup>+</sup> = 388,9.

Этап В. 3-((3-(6-(трет-Бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имиазол-1-карботиамиду (3,85 г, 9,86 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (1,68 г, 9,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем выливали в смесь хлороформа и воды. Органический слой собирали и концентрировали в вакууме с получением (3-((3-(6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (6,2 г) в виде желтого маслянистого вещества.

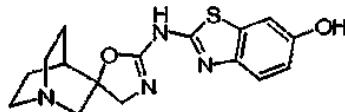
Этап С. (2-(6-(трет-Бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К 3-((3-(6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (4,9 г, 9,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 1,3-диизопропилкарбодиимид (5,4 мл, 34,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и отслеживали с помощью ЖХ/МС. Реакционную смесь охлаждали и затем выливали в смесь хлороформа и воды. Органический слой собирали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок в эфире.

Осадок собирали с получением (2-(6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (3,28 г, 7,15 ммоль, 72,6% выход), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,60;  $[M+H]^+$  = 445,2.

Этап D. 2-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-ол



К (2-(6-(трет-бутилдиметилсилокси)бензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (3,2 г, 6,98 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли HCl (8,14 мл, 24,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в воду и нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали хлороформом. Органический слой собирали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок в эфире с получением рацемической смеси 2-(4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-ола (958 мг, 2,90 ммоль, 41,5% выход) в виде белого порошка.

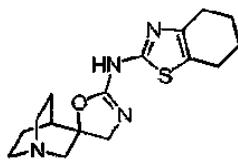
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,36 (1Н, br, s), 8,85 (1Н, br, s), 7,41 (1Н, d, J=8,85 Гц), 7,12 (1Н, d, J=2,44 Гц), 6,78 (1Н, dd, J=8,85, 2,44 Гц), 3,86 (1Н, d, J=10,07 Гц), 3,61 (1Н, d, J=10,07 Гц), 2,96-3,06 (2Н, m), 2,71-2,85 (2Н, m), 2,66 (2Н, t, J=7,78 Гц), 2,04 (1Н, br, s), 1,90 (1Н, br, s), 1,43-1,64 (3Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,03;  $[M+H]^+$  = 331,29.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AD-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

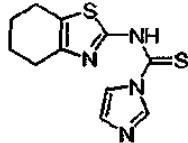
Первый пик с колонки соответствовал (S)-2-(4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-олу (395,2 мг, 1,19 ммоль, 41,4% выход), (13a; S-изомер):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,36 (1Н, br, s), 8,84 (1Н, br, s), 7,41 (1Н, d, J=8,55 Гц), 7,12 (1Н, d, J=2,44 Гц), 6,78 (1Н, dd, J=8,55, 2,44 Гц), 3,86 (1Н, d, J=9,77 Гц), 3,61 (1Н, d, J=10,07 Гц), 2,96-3,05 (2Н, m), 2,72-2,84 (2Н, m), 2,65 (2Н, t, J=7,63 Гц), 2,04 (1Н, br, s), 1,90 (1Н, br, s), 1,52-1,64 (2Н, m), 1,43-1,52 (1Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,30;  $[M+H]^+$  = 331,4.

Второй пик соответствовал (R)-2-(4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-олу (375 мг, 1,14 ммоль, 39,3% выход), (13b; R-изомер):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,40 (1Н, d, J=8,55 Гц), 7,11 (1Н, d, J=2,44 Гц), 6,77 (1Н, dd, J=8,55, 2,44 Гц), 3,86 (1Н, d, J=10,07 Гц), 3,60 (1Н, d, J=10,07 Гц), 3,01 (2Н, s), 2,73-2,84 (2Н, m), 2,65 (2Н, t, J=7,78 Гц), 2,04 (1Н, br, s), 1,90 (1Н, br, s), 1,54-1,62 (2Н, m), 1,43-1,52 (1Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,43;  $[M+H]^+$  = 331,4.

Пример 14. N-(4,5,6,7-Тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

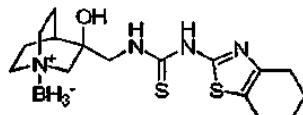


Этап А. N-(4,5,6,7-Тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)- $^1\text{H}$ -имидацол-1-карботиамид



К 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амине (0,5 г, 3,24 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли ди( $^1\text{H}$ -имидацол-1-ил)метантион (0,58 г, 3,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с использованием флэш-хроматографии (50-100% этилацетат-гексан) с получением N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)- $^1\text{H}$ -имидацол-1-карботиамида (0,60 г, 2,27 ммоль, 70,0% выход) в виде белого порошка.

Этап В. (3-Гидрокси-3-((3-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммоний-бицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат

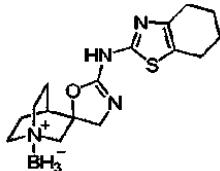


К N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)- $^1\text{H}$ -имидацол-1-карботиамиду (0,54 г, 2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,35 г, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакци-

онную смесь охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с использованием фланш-хроматографии (50-100% этилацетат/гексаны) с получением первого пятна/фракций (TCX) в качестве продукта. Фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,51 г, 1,39 ммоль, 68,2% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,46 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,89 (dd, J=13,58, 5,34 Гц, 1H), 3,68 (dd, J=13,73, 4,88 Гц, 1H), 2,55-2,94 (m, 8H), 2,06 (dd, J=9,31, 3,20 Гц, 1H), 1,66-1,90 (m, 6H), 1,21-1,59 (m, 4 H); [M+H]<sup>+</sup> = 365,1.

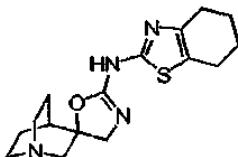
Этап С. (2-(4,5,6,7-Тетрагидробензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К 3-(3-гидрокси-3-((3-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,5 г, 1,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-дизопропилкарбодиимид (0,74 мл, 4,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного осадка. Неочищенный материал очищали с использованием фланш-хроматографии (50-100% этилацетат/гексаны) с получением второго пятна/фракций (TCX) в качестве продукта. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,38 г, 1,14 ммоль, 84% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,26-8,86 (m, 1H), 3,78 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,66 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,19-3,30 (m, J=14,95, 2,14 Гц, 1H), 2,96-3,12 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 3H), 2,54-2,65 (m, 4H), 2,19 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,66-1,85 (m, 7H), 1,43 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,50; [M+H]<sup>+</sup> = 319,1.

Этап D. N-(4,5,6,7-Тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К ((2-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,36 г, 1,08 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (0,36 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию завершали TCX (нижнее пятно). Добавляли этилацетат, а затем отделяли водный слой. Водный слой нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рацемической смеси N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин (0,28 г, 0,84 ммоль, 78% выход) в виде белого порошка.

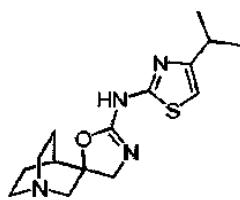
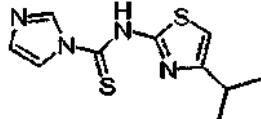
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,30-8,75 (br, s, 1H), 3,79 (d, J=9,44 Гц, 1H), 3,55 (d, J=9,76 Гц, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,54-2,84 (m, 8H), 2,00 (s, 1H), 1,81-1,93 (m, 1H), 1,75 (d, J=2,44 Гц, 4H), 1,36-1,67 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,39; [M+H]<sup>+</sup> = 319,1.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AD-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 23% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

Первый пик с колонки соответствовал ((S)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,1 г, 0,29 ммоль, 36,8% выход), (14a; S-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,29-8,89 (br, s, 1H), 3,80 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,54 (d, J=9,77 Гц, 1H), 2,94-3,04 (m, 2H), 2,55-2,85 (m, 8H), 2,00 (s, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, J=2,43 Гц, 4H), 1,39-1,65 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,54; [M+H]<sup>+</sup> = 319,1.

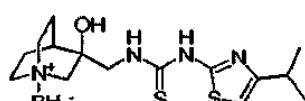
Второй пик соответствовал (R)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,11 г, 0,30 ммоль, 38,2% выход), (14b; R-изомер): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,24-8,96 (br, s, 1H), 3,79 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,52 (d, J=9,76 Гц, 1H), 2,95-3,08 (m, 2H), 2,55-2,80 (m, 8H), 2,00 (s, 1H), 1,85-1,90 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, J=2,42 Гц, 4H), 1,39-1,63 (m, 3H); [M+H]<sup>+</sup> = 319,1.

Пример 15. N-(4-Изопропилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

Этап А. N-(4-Изопропилтиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид

К 4-изопропилтиазол-2-амину (1,04 г, 7,31 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1,1-тиокарбонилдиimidазол (1,7 г, 9,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Желтый порошок сушили в вакуумной печи (40°C) в течение 2 ч. Продукт, N-(4-изопропилтиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид (1,02 г, 4,04 ммоль, 55,3% выход), использовали непосредственно на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки.

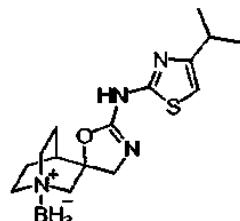
Этап В. 3-Гидрокси-3-((3-(4-изопропилтиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(4-изопропилтиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (0,57 г, 2,26 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,38 г, 2,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с использованием фланш-хроматографии (50-100% этилацетат-гексан) с получением (3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилтиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,56 г, 1,58 ммоль, 70,0% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,62 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,58-3,96 (m, 2H), 2,63-3,11 (m, 7H), 2,00-2,22 (m, 1H), 1,65-1,97 (m, 3H), 1,16-1,61 (m, 10H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,43; [M+H]<sup>+</sup> = 353,2.

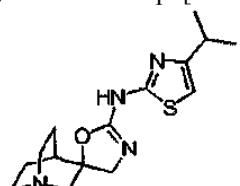
Этап С. (2-(5-Изопропилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К (3-гидрокси-3-((3-(5-изопропилтиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,54 г, 1,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли МДФ-дизопропилкарбодиимид (0,83 мл, 5,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного осадка. Неочищенный материал очищали с использованием фланш-хроматографии (50-100% этилацетат/гексаны) с получением второго пятна/фракций (TCX) в качестве продукта. Фракции объединяли и концентрировали с получением (2-(5-изопропилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,39 г, 1,22 ммоль, 80% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 6,55 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 1H), 2,96-3,15 (m, 2H), 2,77-2,97 (m, 4H), 2,22 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,21 (d, J=7,02 Гц, 6H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,36; [M+H]<sup>+</sup> = 307,2.

Этап Д. N-(4-Изопропилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(4-изопропилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)

ил)тригидроборату (0,42 г, 1,31 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (0,44 мл, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию завершали ТСХ (нижнее пятно). Добавляли этилацетат, а затем отделяли водный слой. Водный слой нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рацемической смеси N-(4-изопропилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,34 г, 1,05 ммоль, 80% выход) в виде белого порошка.

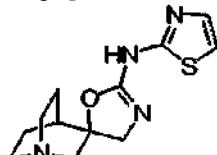
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,20-8,91 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,83 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,57 (d, J=9,46 Гц, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,58-2,92 (m, 5H), 2,02 (s, 1H), 1,82-1,96 (m, 1H), 1,38-1,66 (m, 3H), 1,20 (d, J=7,02 Гц, 6H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,27; [M+H]<sup>+</sup> = 307,1.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak OJ-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 23% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

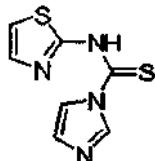
Первый пик с колонки соответствовал (S)-N-(4-изопропилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,01 г, 0,03 ммоль, 2,95% выход), (15a; S-изомер): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,35-8,95 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,82 (d, J=9,41 Гц, 1H), 3,57 (d, J=9,46 Гц, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,60-2,88 (m, 5H), 2,02 (s, 2H), 1,82-1,96 (m, 1H), 1,38-1,65 (m, 3H), 1,20 (d, J=6,71 Гц, 6H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,38; [M+H]<sup>+</sup> = 307,1.

Второй пик соответствовал ((R)-N-(4-изопропилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,02 г, 0,05 ммоль, 4,83% выход), (15b; R-изомер): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,35-8,91 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,82 (d, J=9,44 Гц, 1H), 3,57 (d, J=9,46 Гц, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,60-2,90 (m, 5H), 2,02 (s, 2H), 1,82-1,96 (m, 1H), 1,38-1,62 (m, 3H), 1,20 (d, J=6,78 Гц, 6H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,49; [M+H]<sup>+</sup> = 307,3.

Пример 16. N-(Тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

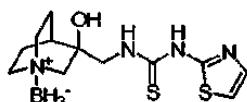


Этап А. N-(Тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид



К тиазол-2-амину (2,12 г, 21,17 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) добавляли ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метантион (4,90 г, 27,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали и промывали холодным ацетонитрилом (2×15 мл) с получением оранжево-коричневого порошка. Продукт, N-(тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид (3,70 г, 17,60 ммоль, 83% выход), использовали непосредственно на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки.

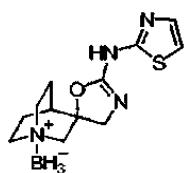
Этап Б. (3-Гидрокси-3-((3-тиазол-2-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (1,7 г, 8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (1,37 г, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с использованием фланш-хроматографии (50-100% этилацетат/гексаны) с получением первого пятна/фракций (ТСХ) в качестве продукта. Фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением ((3-гидрокси-3-((3-тиазол-2-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (1,5 г, 4,80 ммоль, 59,8% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,64 (s, 1H), 7,42 (d, J=3,36 Гц, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,78 (dd, 2H), 2,59-3,02 (m, 6H), 1,99-2,18 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 1H), 1,19-1,65 (m, 4H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,73; [M+H]<sup>+</sup> = 311,1.

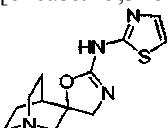
Этап С. (2-(Тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1-ил)тригидроборат



К (3-гидрокси-3-((3-тиазол-2-илтиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (1,2 г, 3,84 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (2,09 мл, 13,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного осадка. Неочищенный материал очищали с использованием флаш-хроматографии (50-100% этилацетат/гексаны) с получением первого пятна/фракций (ТСХ) в качестве продукта. Фракции объединяли и концентрировали с получением (2-(тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1-ил)тригидробората (0,84 г, 3,02 ммоль, 79% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,37-9,14 (m, 1H), 7,32 (d, J=3,66 Гц, 1H), 7,04 (d, J=3,66 Гц, 2H), 3,79 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,67 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,20-3,29 (m, J=14,95, 2,14 Гц, 1H), 2,97-3,15 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H), 1,66-1,85 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,57; [M+H]<sup>+</sup> = 265,1.

Этап D. N-(тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1-ил)тригидроборату (0,57 г, 2,05 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3М HCl (0,68 мл, 2,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию завершали ТСХ (нижнее пятно). Добавляли этилацетат, а затем отделяли водный слой. Водный слой нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рацемической смеси N-(тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,4 г, 1,44 ммоль, 70,2% выход) в виде белого порошка.

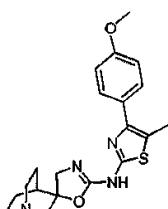
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,64 (s, 1H), 7,24 (d, J=3,74 Гц, 2H), 7,01 (d, J=3,75 Гц, 2H), 3,78 (d, J=9,80 Гц, 2H), 3,53 (d, J=9,80 Гц, 2H), 2,97-3,05 (m, 4H), 2,74-2,86 (m, 4H), 2,65 (t, J=7,84 Гц, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,53-1,64 (m, 4H), 1,45-1,56 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,28; [M+H]<sup>+</sup> = 265,1.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak OJ-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 23% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 300 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

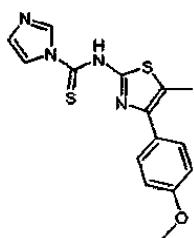
Первый пик с колонки соответствовал (S)-N-(тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,12 г, 0,43 ммоль, 18,80% выход), (16a; S-изомер): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,64 (s, 1H), 7,26 (d, J=3,75 Гц, 2H), 7,00 (d, J=3,77 Гц, 2H), 3,78 (d, J=9,81 Гц, 2H), 3,54 (d, J=9,82 Гц, 2H), 2,95-3,10 (m, 4H), 2,75-2,82 (m, 4H), 2,65 (t, J=7,80 Гц, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,53-1,60 (m, 4H), 1,42-1,51 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,32; [M+H]<sup>+</sup> = 265,1.

Второй пик соответствовал (R)-N-(тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,15 г, 0,52 ммоль, 22,96% выход), (16b; R-изомер): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,64 (s, 1H), 7,25 (d, J=3,74 Гц, 2H), 7,00 (d, J=3,76 Гц, 2H), 3,78 (d, J=9,80 Гц, 2H), 3,53 (d, J=9,80 Гц, 2H), 2,95-3,08 (m, 4H), 2,75-2,84 (m, 4H), 2,65 (t, J=7,80 Гц, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,54-1,62 (m, 4H), 1,43-1,53 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,28; [M+H]<sup>+</sup> = 265,3.

Пример 17. N-(4-(4-Метоксифенил)-5-метилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

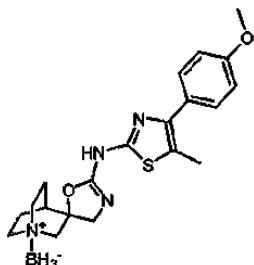


Этап А. N-(4-(4-Метоксифенил)-5-метилтиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидацол-1-карботиамид



К 4-(4-метоксифенил)-5-метилтиазол-2-амину (0,98 г, 4,45 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метантион (1,03 г, 5,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали. Порошок промывали ацетонитрилом (2×10 мл) и сушили с получением рацемической смеси N-(4-(4-метоксифенил)-5-метилтиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида (1,28 г, 3,87 ммоль, 87% выход) в виде желтого порошка. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

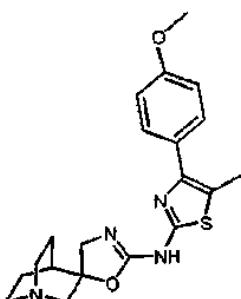
Этап В. (2-(4-(4-Метоксифенил)-5-метилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К N-(4-(4-метоксифенил)-5-метилтиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карбоксамиду (0,44 г, 1,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,24 г, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (0,65 мл, 4,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (60-100% этилацетат/гексаны) с получением (2-(4-(4-метоксифенил)-5-метилтиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,41 г, 1,029 ммоль, 74,2% выход) в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,59 (d, J=7,63 Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,55 Гц, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,67 (s, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,83-2,92 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 2,88; [M+H]<sup>+</sup> = 399,34.

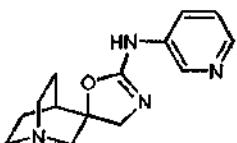
Этап С. N-(4-(4-Метоксифенил)-5-метилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



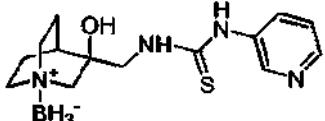
К (3-гидрокси-3-((3-(4-(4-метоксифенил)-5-метилтиазол-2-ил)тиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,08 г, 0,19 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 2M HCl (0,09 мл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию завершали ТСХ (нижнее пятно). Добавляли этилацетат и водный слой собирали и нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рацемической смеси N-(4-(4-метоксифенил)-5-метилтиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,05 г, 0,12 ммоль, 66,8% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,58 (d, J=8,24 Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,55 Гц, 2H), 3,83 (d, J=9,16 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,66 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,48 (d, J=7,02 Гц, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 2,04; [M+H]<sup>+</sup> = 385,28.

Пример 18. (E)-N-(1'-Азаспиро[оксазолидин-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-илиден)пиридин-3-амин



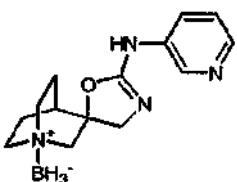
Этап А. (3-Гидрокси-3-((3-пиридин-3-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К перемешивающейся взвеси (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (247 мг, 1,45 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор 3-изотиоцианатпиридина (298 мг, 2,19 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и остаток (белое воскообразное твердое вещество) очищали с помощью колоночной хроматографии (3% метанол/этилацетат) с получением (3-гидрокси-3-((3-пиридин-3-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (294,6 мг, 0,96 ммоль, 66,2% выход) в виде белой пены.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,56-8,70 (m, 1H), 8,24-8,36 (m, 1H), 8,08-8,16 (m, 1H), 7,32-7,48 (m, 1H), 4,02-4,18 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 2,88-3,11 (m, 3H), 2,70-2,88 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 1H), 1,92-2,12 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,00; [M+H]<sup>+</sup> = 293,10.

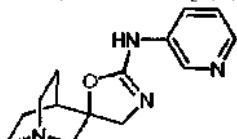
Этап Б. (E)-(2-(Пиридин-3-илимино)-1'-аммониоспиро[оксазолидин-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К раствору (3-гидрокси-3-((3-пиридин-3-илтиоуреидо)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (294,6 мг, 0,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли раствор N,N'-метандиимилендипропан-2-амина (121 мг, 0,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 7 суток. Добавляли ещё 133 мг N,N'-метандиимилендипропан-2-амина в 0,5 мл N,N-диметилформамида и оставляли реакционную смесь еще на 7 суток. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (5-10% метанол/этилацетат) с получением (E)-(2-(пиридин-3-илимино)-1'-аммонийспиро[оксазолидин-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (134,3 мг, 0,49 ммоль, 51,3% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,34-8,60 (m, 1H), 8,16 (d, J=4,27 Гц, 1H), 7,59-7,96 (m, 1H), 7,35 (dd, J=8,24, 4,88 Гц, 1H), 3,89 (br, s, 1H), 3,65 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 1H), 2,85-3,04 (m, 2H), 2,23 (br, s, 1H), 1,74-1,97 (m, 4H), 1,36-1,70 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,65; [M+H-BH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 259,21.

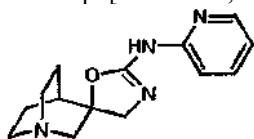
Этап С. (E)-N-(1'-Азаспиро[оксазолидин-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-илиден)пиридин-3-амин



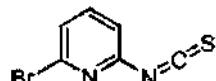
К взвеси (E)-(2-(пиридин-3-илимино)-1'-аммонийспиро[оксазолидин-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (127 мг, 0,47 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли 3М соляную кислоту (2 мл, 6,00 ммоль) и смесь оставляли при комнатной температуре на 2 ч. Слои отделяли, а затем водный слой ощечливали раствором карбоната натрия и смесь повторно экстрагировали хлороформом. Водную фазу отмывали этилацетатом. Органические соединения объединяли, сушили сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (1% хлорид аммония/9% метанол/90% дихлорметан) с получением рацемической смеси (E)-N-(1'-азаспиро[оксазолидин-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-илиден)пиридин-3-амина (19 мг, 0,074 ммоль, 15,8% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,39 (br, s, 1H), 8,14 (d, J=4,27 Гц, 1H), 7,72 (br, s, 1H), 7,34 (dd, J=8,24, 4,88 Гц, 1H), 3,89 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,57 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,14-3,27 (m, 1H), 3,00-3,13 (m, 1H), 2,70-3,00 (m, 4H), 1,97-2,22 (m, 2H), 1,54-1,84 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,26; [M+H]<sup>+</sup> = 259,16.

Пример 19. N-(Пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



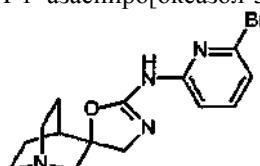
Этап А. 2-Бром-6-изотиоцианатпиридин



Готовили смесь 6-бромпиридин-2-амина (253 мг, 1,46 ммоль), хлороформа (2 мл), бикарбоната натрия (850 мг, 10,12 ммоль) и воды (3 мл) и к ней добавляли раствор тиофосгена (190 мг, 1,65 ммоль) в хлороформе (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили на разделительную воронку и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния. Фильтровали и растворитель выпаривали с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (5% этилацетат/гексаны) с получением 2-бром-6-изотиоцианатпиридина (281 мг, 1,31 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

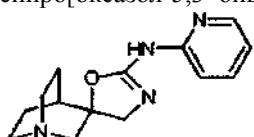
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,50-7,62 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 6,91-7,11 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,92; [M+H]<sup>+</sup> = 216,86.

Этап В. N-(6-Бромпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К раствору 2-бром-6-изотиоцианатпиридина (281 мг, 1,31 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) и основании Хюнига (0,6 мл, 3,44 ммоль) добавляли (+/-) 3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорид (300 мг, 1,31 ммоль) и полученную смесь нагревали до 75°C в течение 2,5 ч. К реакционной смеси добавляли дизопропилкарбодиимид (523 мг, 4,14 ммоль) и нагревание при 75°C продолжали в течение 2,25 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры на протяжении выходных. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии и затем препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-бромпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (291,5 мг, 0,86 ммоль, 66,2% выход) в виде твердого вещества желтого цвета (содержащего примесь - 2-амино-6-бромпиридин), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,65; [M+H]<sup>+</sup> = 337,0.

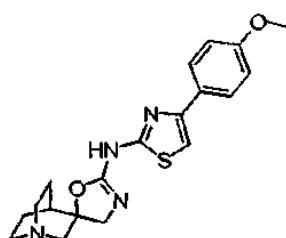
Этап С. N-(Пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



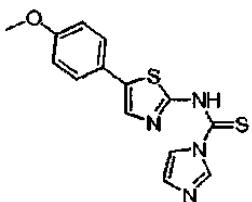
N-(6-бромпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин (291 мг, 0,86 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрогенизировали над 10% палладием на углероде (23 мг) в аппарате Парра в течение 2 ч. Катализатор удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0,7% хлорид аммония/6,3% метанол/93% хлороформ) с получением рацемической смеси N-(пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (41,3 мг, 0,16 ммоль, 18,6% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,13-8,33 (m, 1H), 7,57-7,72 (m, 1H), 6,83-7,04 (m, 2H), 3,97 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,66 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,03-3,14 (m, 1H), 2,94 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,06-2,24 (m, 2H), 1,57-1,87 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,76; [M+H]<sup>+</sup> = 259,25.

Пример 20. N-(4-(4-Метоксифенил)тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

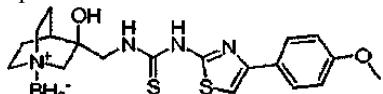


Этап А. N-(5-(4-Метоксифенил)тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>Н-имидазол-1-карботиамид



К 5-(4-метоксифенил)тиазол-2-амину (1,07 г, 5,19 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) добавляли ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метантион (1,20 г, 6,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали. Порошок промывали холодным ацетонитрилом (2×15 мл) и сушили с получением N-(5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида (0,59 г, 1,86 ммоль, 35,9% выход) в виде оранжево-коричневого порошка. Смесь использовали непосредственно на следующем этапе без какого-либо дополнительного исследования.

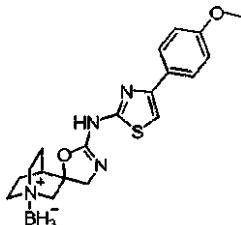
Этап В. (3-Гидрокси-3-((3-(4-метоксифенил)[5,4-*b*]пиридин-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат



К N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (0,57 г, 1,82 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат (0,31 г, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с использованием фланш-хроматографии (60-100% этилацетат/гексаны) с получением первого пятна/фракций (ТСХ) в качестве продукта. Фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением (3-гидрокси-3-((3-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиоуреido)метил)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (0,6 г, 1,43 ммоль, 79% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,74 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,55 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,85 Гц, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,62-3,98 (m, 5H), 2,70-3,10 (m, 6H), 2,13 (s, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,66-1,91 (m, 2H), 1,11-1,62 (m, 4H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,54; [M+H]<sup>+</sup> = 417,1.

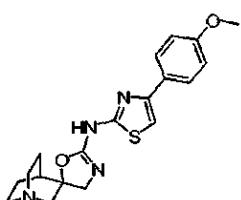
Этап С. (2-(4-Метоксифенил)тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммониоспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборат



К 3-гидрокси-3-((3-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиоуреido)метал)-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (0,59 г, 1,41 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-дизопропилкарбодиимид (0,66 мл, 4,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью фланш-хроматографии (50-100% этилацетат-гексаны), собирая первый компонент в качестве продукта, с получением (2-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидробората (0,45 г, 1,17 ммоль, 83% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,65 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,15-7,43 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,85 Гц, 2H), 3,64-3,93 (m, 5H), 3,23-3,31 (m, J=1,53 Гц, 1H), 3,09-3,21 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 2,79-2,97 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 1,96-2,16 (m, 1H), 1,68-1,91 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,80; [M+H-BH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 371,1.

Этап D. N-(4-(4-Метоксифенил)тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (2-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-иламино)-4Н-1'-аммонийспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-1'-ил)тригидроборату (0,41 г, 1,07 ммоль) в ацетоне (9 мл) добавляли 3M HCl (0,36 мл, 1,07 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию завершали ТСХ (нижнее пятно). Добавляли этилацетат, а затем отделяли водный слой. Водный слой нейтрализовали 1N гидроксидом натрия. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические соединения объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рацемической смеси N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,3 г, 0,77 ммоль, 72,1% выход) в виде белого порошка.

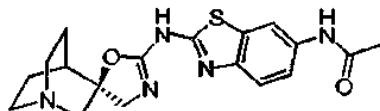
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,56 (s, 1H), 7,77-8,00 (m, J=8,55 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,80-7,08 (m, 2H), 3,87 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,60-2,92 (m, 4H), 2,06 (s, 2H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,39-1,70 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,95; [M+H]<sup>+</sup> = 371,2.

Энантиомеры разделяли на колонке Chiralpak AD-H (30×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из 30% метанола (0,1% ДЭА) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 220 нм. Разделенные пики концентрировали в вакууме с получением белых порошков.

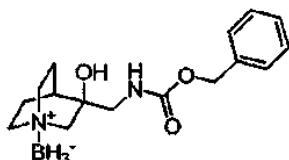
Первый пик с колонки соответствовал (S)-N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,035 г, 0,09 ммоль, 22,87% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,56 (1H, br, s), 7,86 (2H, d, J=8,55 Гц), 7,25 (1H, s), 6,93-6,96 (2H, m), 3,86 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,78 (3H, s), 3,60 (1H, d, J=9,46 Гц), 3,01 (2H, s), 2,72-2,84 (2H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,05 (1H, br, s), 1,91 (1H, br, s), 1,55-1,64 (2H, m), 1,44-1,52 (1H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,03; [M+H]<sup>+</sup> = 371,3.

Второй пик соответствовал (R)-N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амину (0,055 г, 0,15 ммоль, 35,9% выход), (21b; R-изомер): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,58 (1H, br, s), 7,87 (2H, d, J=8,55 Гц), 7,26 (1H, s), 6,92-6,97 (2H, m), 3,86 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,78 (3H, s), 3,60 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,01 (2H, s), 2,73-2,85 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 2,05 (1H, br, s), 1,91 (1H, br, s), 1,54-1,64 (2H, m), 1,43-1,53 (1H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,03; [M+H]<sup>+</sup> = 371,3.

Пример 21. (R)-N-(2-(4H-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-ил)ацетамид



Этап А. (3-((Бензилоксикарбониламино)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборат

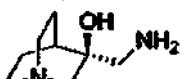


К (3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (10 г, 47,0 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли карбонат натрия (200 мл, 200 ммоль) и бензилхлороформат (9,5 мл, 66,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли дихлорметан и воду и водный слой отделяли и повторно экстрагировали дихлорметаном (2×). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием фланш-хроматографии (12-100% этилацетат-гексаны). Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением рацемической смеси (3-((бензилоксикарбониламино)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (3 г, 9,86 ммоль, 20,96% выход) в виде прозрачного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,30-7,43 (5H, m), 5,27 (1H, br, s), 5,12 (2H, s), 3,36 (2H, d, J=6,04 Гц), 2,76-3,21 (6H, m), 2,21 (1H, br, s), 1,97 (1H, br, s), 1,71-1,86 (2H, m).

Энантиомеры разделяли с использованием колонки Chiralpak OJ-H (5×25) с подвижной фазой, состоящей из 20% ацетонитрила/метанола (1:1) в CO<sub>2</sub>. Длина волны была установлена на 210 нм. Первый пик с колонки соответствовал (R)-(3-(аминометил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (37,67 г, 123 ммоль) в виде бесцветного масла. Оптическое вращение: +28,2, c=2,9 в хлороформе. Второй пик с колонки соответствовал (S)-(3-((бензилоксикарбониламино)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидроборату (46,82 г, 153 ммоль) в виде масла светло-янтарного цвета. Оптическое вращение: -27,4, c=2,9 в хлороформе.

Этап В. (S)-3-(Аминометил)хинукидин-3-ол, 2 HCl

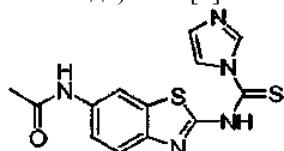


Раствор (S)-(3-((бензилоксикарбониламино)метил)-3-гидрокси-1-аммонийбицикло[2,2,2]октан-1-ил)тригидробората (20,5 г, 67 ммоль) в ацетоне (120 мл) охлаждали на ледяной бане, 3M водный раствор

HCl (120 мл, 360 ммоль) добавляли на протяжении 2 мин. Наблюдалось активное выделение пузырьков. Через 10 мин холодную ледянную баню удаляли и смесь оставляли согреваться до комнатной температуры. Через 20 мин проводили разведение метанолом (800 мл) и продували азотом. Добавляли палладий на углероде (2 г, 1,88 ммоль) и реакционную смесь продували азотом и плотно соединяли с баллоном с водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Затем ее продували азотом и фильтровали через целитовый фильтр с использованием метанола. Растворитель выпаривали с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета. Твердые вещества растворяли в воде (25 мл), а затем добавляли этанол (400 мл). Сразу образовались белые кристаллы. Их собирали путем фильтрования и промывали этанолом, а затем эфиром. Получали белое кристаллическое твердое вещество (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол, 2 HCl (10,7 г, 46,7 ммоль, 69,3% выход).

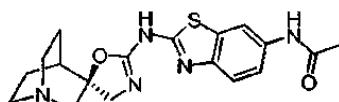
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 10,93 (1H, br, s), 8,24 (3H, br, s), 6,02 (1H, s), 3,26 (1H, d, J=13,43 Гц), 2,99-3,22 (5H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 1,72-1,81 (1H, m), 1,60-1,72 (1H, m). Оптическое вращение:  $[\alpha]^20_D = -50,9^\circ$  (c=6,4, вода).

Этап C. N-(2-( $^1\text{H}$ -Имидазол-1-карботиоамидо)бензо[d]тиазол-6-ил)ацетамид



К N-(2-аминобензо[d]тиазол-6-ил)ацетамиду (4 г, 19,3 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли ди( $^1\text{H}$ -имидазол-1-ил)метантион (3,44 г, 19,30 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали. Продукт, N-(2-( $^1\text{H}$ -имидазол-1-карботиоамидо)бензо[d]тиазол-6-ил)ацетамид (3,6 г, 11,34 ммоль, 58,8% выход), использовали непосредственно на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки.

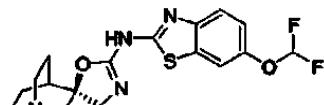
Этап D. (R)-N-(2-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-ил)ацетамид



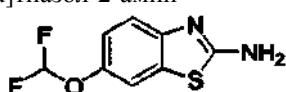
К N-(2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)бензо[d]тиазол-6-ил)ацетамиду (300 мг, 0,95 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол, 2 HCl (238 мг, 1 ммоль) и триэтиламин (0,39 мл, 2,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем в реакционную смесь добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (0,59 мл, 3,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали. Затем к смеси добавляли хлороформ и воду. Органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с использованием фланш-хроматографии (2-20% [10% хлорид аммония/метанол-хлороформ]. Фракции продукта затем растирали в порошок с эфиром с получением (R)-N-(2-(4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)бензо[d]тиазол-6-ил)ацетамида (144,5 мг, 0,39 ммоль, 41,2% выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,98 (1H, s), 8,93 (1H, br, s), 8,12 (1H, d, J=1,83 Гц), 7,52 (1H, d, J=8,42 Гц), 7,38 (1H, dd, J=8,60, 2,01 Гц), 3,88 (1H, d, J=9,88 Гц), 3,62 (1H, d, J=9,88 Гц), 3,02 (2H, s), 2,74-2,85 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,68 Гц), 2,05 (4H, s), 1,91 (1H, br, s), 1,41-1,64 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,55;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372,2$ .

Пример 22. (R)-N-(6-(Дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



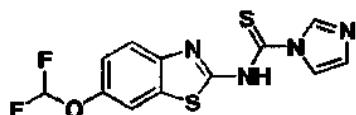
Этап А. 6-(Дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амин



К 4-(дифторметокси)анилину (9,55 г, 60 ммоль) в уксусной кислоте (90 мл) добавляли тиоцианат калия (KSCN) (12,41 мл, 240 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин (KSCN растворялся). К этой смеси по каплям на протяжении 20 мин добавляли бром (3,08 мл, 60,0 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Ее выливали в смесь 800 мл ледяной воды и 200 мл насыщенного хлорида аммония. Продукт экстрагировали этилацетатом (5×). Органические соединения объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-

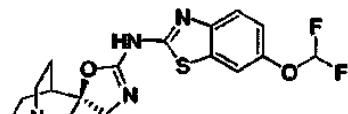
амина (12,6 г, 52,4 ммоль, 87% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

Этап В. N-(6-(Дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид



К 6-(дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-амину (0,5 г, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдиimidазол (0,49 г, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали с получением N-(6-(дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида (500 мг, 1,53 ммоль, 66,3% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

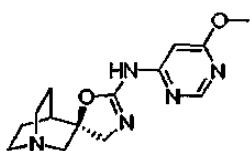
Этап С. (R)-N-(6-(Дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



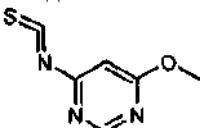
К раствору N-(6-(дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида (285 мг, 0,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол, 2 HCl (200 мг, 0,87 ммоль) и триэтиламин (0,4 мл, 2,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Затем в реакционную смесь добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,4 мл, 2,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение еще 3 ч. Затем ее охлаждали и выливали в толуол/0,3М гидроксид натрия. Продукт экстрагировали толуолом (4×) и хлороформом (3×). Органические соединения объединяли, промывали водой (3×), сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала. Неочищенный материал очищали с использованием флаш-хроматографии (2-20% [10% хлорид аммония/метанол]-хлороформ) с получением (R)-N-(6-(дифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (186,2 мг, 0,49 ммоль, 55,5% выход) в виде белого порошка, ТП 223-5°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,99 (1H, br, s), 7,69 (1H, d, J=2,75 Гц), 7,61 (1H, d, J=8,55 Гц), 7,02-7,34 (2H, m), 3,89 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,64 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,03 (2H, d, J=2,44 Гц), 2,73-2,86 (2H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,07 (1H, br, s), 1,92 (1H, br, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,44-1,53 (1H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,43; [M+H]<sup>+</sup> = 381,1.

Пример 23. (R)-N-(6-метоксиципимидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



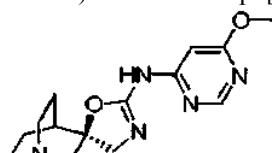
Этап А. 4-Изотиоцианат-6-метоксиципимидин



К ярко-оранжевому раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (1,86 г, 7,99 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре добавляли 6-метоксиципимидин-4-амин (1 г, 8 ммоль). Этот оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли желаемый продукт как один из главных пиков. Раствор насыщенного оранжевого цвета концентрировали и остаток фильтровали. Фильтрат очищали с помощью хроматографии с силикагелем (10-50% этилацетат/гексаны) с получением 4-изотиоцианат-6-метоксиципимидина (0,72 г, 4,3 ммоль, 54% выход) в виде желтого маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,49 (1H, d, J=5,79 Гц), 6,95 (1H, d, J=5,79 Гц), 3,92 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,15; [M+H]<sup>+</sup> = 168,1.

Этап Б. (R)-N-(6-метоксиципимидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

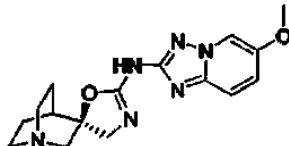


К (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол-дигидрохлориду (из этапа В примера 21) (0,34 г, 1,49 ммоль)

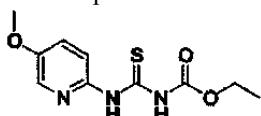
в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,22 г, 3,74 ммоль) и 4-изотиоцианат-6-метоксикиримидин (0,25 г, 1,5 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (0,7 мл, 4,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-15% [9:1 гидроксид метанаммония]/хлороформ) с получением (R)-N-(6-метоксикиримидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,21 г, 0,72 ммоль, 48,2% выход) в виде белого твердого вещества, ТП 186-8°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,40 (1H, s), 6,17 (1H, br, s), 3,92-4,04 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,68 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,12-3,23 (1H, m), 2,98-3,12 (1H, m), 2,67-2,97 (4H, m), 2,11 (2H, br, s), 1,48-1,82 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,82; [M+H]<sup>+</sup> = 290,3.

Пример 24. (R)-N-(6-Метокси[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



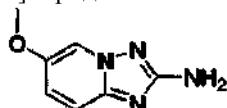
Этап А. 5-Метоксикиримидин-2-аминэтоксикарбонилтиомочевина



К 5-метоксикиримидин-2-амину (5 г, 40 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли этоксикарбонилизотиоцианат (5,23 мл, 44,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-метоксикиримидин-2-аминэтоксикарбонилтиомочевины (10,28 г, 40,3 ммоль, 100% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12,03 (1H, br, s), 11,37 (1H, br, s), 8,53 (1H, br, s), 8,11 (1H, d, J=2,93 Гц), 7,50 (1H, dd, J=8,97, 3,11 Гц), 4,22 (2H, q, J=7,07 Гц), 3,84 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,14 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,40; [M+H]<sup>+</sup> = 256,1.

Этап В. 6-Метокси-[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-амин



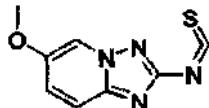
К 5-метоксикиримидин-2-аминэтоксикарбонилтиомочевине (10,21 г, 40 ммоль) в этаноле (57 мл) и метаноле (57 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (14 г, 200 ммоль) и основание Хюнига (21 мл, 120 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления твердых веществ. Ее концентрировали в вакууме и затем взвешивали в хлороформе. Твердые вещества отфильтровывали с получением 6-метокси-[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-амина (6,05 г, 33,2 ммоль, 83% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,30 (1H, d, J=1,83 Гц), 7,24-7,32 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 5,82 (2H, br, s), 3,78 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,53; [M+H]<sup>+</sup> = 165,2.

2 г 6-метокси[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-амина очищали с использованием флэш-хроматографии (2-20% [10% хлорид аммония/метанол]/хлороформ) с получением 6-метокси[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-амина (1,35 г, 8,22 ммоль, 67,5% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,29 (1H, d, J=2,20 Гц), 7,24-7,30 (1H, m), 7,15-7,22 (1H, m), 5,79 (2H, s), 3,78 (3H, s).

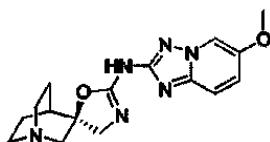
Этап С. 2-Изотиоцианат-6-метокси-[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин



К 6-метокси[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-амину (0,3 г, 1,8 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилди-2(<sup>1</sup>H)-пиридон (0,51 г, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, концентрировали в вакууме и очищали с использованием флэш-хроматографии с получением 2-изотиоцианат-6-метокси[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридина (166 мг, 0,8 ммоль, 44% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,03 (1H, d, J=2,20 Гц), 7,54 (1H, d, J=9,88 Гц), 7,34 (1H, dd, J=9,51, 2,56 Гц), 3,88 (3H, s).

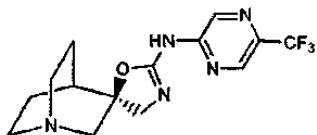
Этап D. (R)-N-(6-метокси-[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



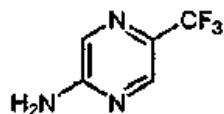
К 2-изотиоцианат-6-метокси[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридину (160 мг, 0,78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли (S)-3-(аминометил)хинукулидин-3-ол, 2 HCl (178 мг, 0,78 ммоль) и триэтиламин (0,32 мл, 2,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (0,36 мл, 2,33 ммоль). Смесь нагревали при температуре 70°C в течение 4 ч. Затем охлаждали и выливали в водный раствор бикарбоната натрия/хлороформ. Продукт экстрагировали хлороформом (3×). Объединенные органические соединения промывали водой (3×), сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем очищали с использованием фланш-хроматографии (2-20% [10% гидроксид аммония:метанол]/хлороформ) с получением (R)-N-(6-метокси-[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (114,5 мг, 0,33 ммоль, 42% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,51 (1H, br, s), 8,08 (1H, d, J=2,44 Гц), 7,35 (1H, d, J=9,77 Гц), 7,18 (1H, dd, J=9,46, 2,44 Гц), 3,92 (1H, d, J=8,85 Гц), 3,84 (3H, s), 3,58 (1H, d, J=8,85 Гц), 3,36-3,41 (1H, m), 2,72-3,05 (4H, m), 2,18-2,26 (1H, m, J=13,26, 9,98, 3,66, 3,49, 3,49 Гц), 2,13 (1H, br, s), 1,79 (1H, br, s), 1,67-1,76 (1H, m, J=13,96, 9,84, 4,27, 4,27 Гц), 1,45-1,63 (2H, m), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,86; [M+H]<sup>+</sup> = 329,2.

Пример 25. (R)-N-(5-(Трифторметил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



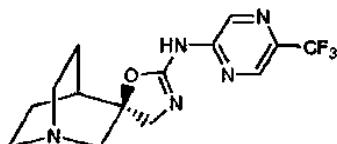
Этап А. 5-(Трифторметил)пиразин-2-амин



К раствору 5,6-диаминопиримидин-4-ола, охлажденному на ледяной бане (18 г, 143 ммоль), в 3М гидроксиде натрия (180 мл, 540 ммоль) добавляли 3,3-дигром-1,1,1-трифторморпропан-2-он (25,2 г, 93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Твердые вещества фильтровали. Растворяли в 60% серной кислоте (140 мл) и перемешивали при 135°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали на лед и оставляли на 16 ч. Раствор нейтрализовали до 8 концентрированным гидроксидом аммония и экстрагировали этилацетатом (5×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Твердый осадок заново выкристаллизовывали из бензола/гексана с получением 5-(трифторметил)пиразин-2-амина (2,28 г, 14 ммоль, 15% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDO<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,32 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=1,26 Гц), 5,02 (2H, br, s), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,56; [M+H]<sup>+</sup> = 164,03.

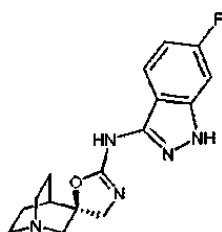
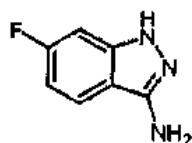
Этап В. (R)-N-(5-(Трифторметил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(5-(Трифторметил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В и используя 5-(трифторметил)пиразин-2-амин (этапа А выше) в качестве исходного материала.

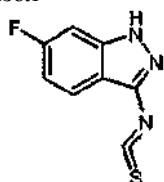
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,08 (1H, br, s), 8,35 (1H, s), 8,32 (1H, s), 3,95 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,61 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,30 (1H, dd, J=14,86, 1,76 Гц), 2,65-2,99 (5H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,42-1,57 (2H, m), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,06; [M+H]<sup>+</sup> = 328,30.

Пример 26. (R)-N-(6-Фтор-<sup>1</sup>H-индазол-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

Этап А. 6-Фтор-<sup>1</sup>H-индазол-3-амин

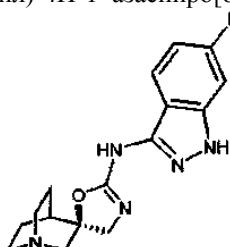
К 2,4-дифторбензонитрилу (1,21 г, 8,70 ммоль) добавляли моногидрат гидразина (8,46 мл, 174 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч и затем выливали на лед. Раствор экстрагировали этилацетатом, сушили сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (25-100% этилацетат/гексан) с получением 6-фтор-<sup>1</sup>H-индазол-3-амина (0,5 г, 3,3 ммоль, 38% выход) в виде светло-желтого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,42 (s, 1H), 7,70 (dd, J=8,55, 5,49 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=10,07, 1,83 Гц, 1H), 6,72-6,79 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,61; [M+H]<sup>+</sup> = 152,11.

Этап В. 6-Фтор-3-изотиоцианат-<sup>1</sup>H-индазол

К 6-фтор-<sup>1</sup>H-индазол-3-амину (0,32 г, 2,1 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,53 г, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (25% этилацетат/гексаны) с получением 6-фтор-3-изотиоцианат-<sup>1</sup>H-индазола (0,30 г, 1,53 ммоль, 73,0% выход) в виде светло-желтого порошка.

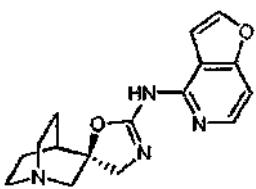
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 13,39 (s, 1H), 7,78 (dd, J=8,85, 4,88 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=9,31, 1,68 Гц, 1H), 7,14 (td, J=9,16, 1,83 Гц, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,69; [M+H]<sup>+</sup> = 194,07.

Этап С. (R)-N-(6-Фтор-<sup>1</sup>H-индазол-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

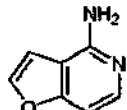
К 6-фтор-3-изотиоцианат-<sup>1</sup>H-индазолу (0,20 г, 1,04 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли триэтиламин (0,43 мл, 3,11 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорид (0,26 г, 1,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали N,N'-диизопропилкарбодимидом (0,48 мл, 3,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (85% хлороформ, 14% метанол, 1% гидроксид аммония) с получением (R)-N-(6-фтор-<sup>1</sup>H-индазол-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,22 г, 0,66 ммоль, 64% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,09 (dd, J=9,77, 2,14 Гц, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 3,81 (d, J=9,16 Гц, 1H), 3,56 (d, J=8,85 Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,67 (t, J=7,32 Гц, 2H), 2,01 (d, J=2,44 Гц, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,59 (d, J=5,80 Гц, 2H), 1,46 (s, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,44; [M+H]<sup>+</sup> = 316,16.

Пример 27. (R)-N-(Фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

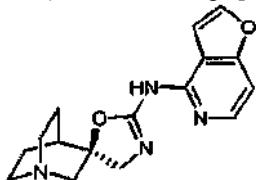


Этап А. Фуро[3,2-с]пиридин-4-амин



К 4-хлорфуро[3,2-с]пиридину (1 г, 6,5 ммоль) в толуоле в атмосфере азота добавляли рацемическую смесь ВИН.О.Р (0,243 г, 0,4 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,12 г, 0,13 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,88 г, 9,1 ммоль). Добавляли бензофенонимин (1,3 мл, 7,81 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили эфиром. Фильтровали через це-литный фильтр и промывали эфиром. Фильтрат концентрировали и осадок насыщенного оранжевого цвета помещали в метанол (90 мл) и обрабатывали гидроксиламином (1,2 мл, 19,5 ммоль). Смесь пере-мешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (95-100% этилацетат/гексан) с получением фуро[3,2-с]пиридин-4-амина (776 мг, 5,79 ммоль, 89% выход) в виде твердого вещества насыщенного оранжевого цвета, МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,51; [M+H]<sup>+</sup> = 135,02.

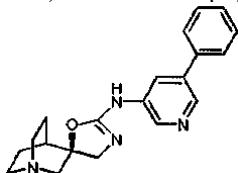
Этап В. (R)-N-(Фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



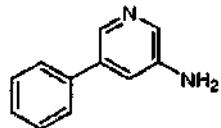
(R)-N-(Фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В и используя фуро[3,2-с]пиридин-4-амин (этап А выше) в качестве исходного материала.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,08 (1H, d, J=5,79 Гц), 7,69 (1H, d, J=2,01 Гц), 6,99-7,13 (2H, m), 4,00 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,69 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,19-3,26 (1H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 2,93 (2H, t, J=7,43 Гц), 2,73-2,87 (2H, m), 2,08-2,24 (2H, m), 1,52-1,82 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,68; [M+H]<sup>+</sup> = 299,19.

Пример 28. (R)-N-(5-Фенилпиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



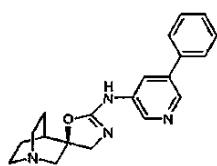
Этап А. 5-Фенилпиридин-3-амин



Смесь 5-бромпиридин-3-амина (248 мг, 1,43 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50,4 мг, 0,04 ммоль), толуола (3 мл), карбоната натрия (2M, 3 мл, 6 ммоль) и фенилбороновой кислоты (195 мг, 1,60 ммоль) растворяли в эта-ноле (3 мл), нагревали в течение 4 ч на масляной бане при 90°C и оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь переносили на разделительную воронку и разделяли между этилацетатом и водой. Водную фазу промывали однократно дополнительным количеством этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хромато-графии (80% этилацетат/гексаны) с получением 5-фенилпиридин-3-амина (31,9 мг, 0,19 ммоль, 13% вы-ход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,17-8,42 (m, 1H), 8,02-8,20 (m, 1H), 7,32-7,62 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,06-7,20 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,91; [M+H]<sup>+</sup> = 171,09.

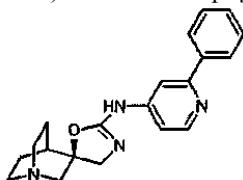
Этап В. (R)-N-(5-Фенилпиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(5-Фенилпиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В, используя 5-фенилпиридин-3-амин (из этапа А выше) в качестве исходного материала.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,40 (br, s, 2H), 7,66 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,43 (d, J=7,32 Гц, 1H), 3,79-4,02 (m, 1H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,22 (d, J=14,95 Гц, 1H), 3,02-3,15 (m, 1H), 2,72-2,99 (m, 3H), 2,14 (br, s, 2H), 1,76 (dd, J=9,31, 4,12 Гц, 3H), 1,12-1,35 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,90; [M+H]<sup>+</sup> = 335,17.

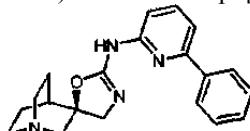
Пример 29. (R)-N-(2-Фенилпиридин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(2-Фенилпиридин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 2-бромпиридин-4-амина согласно общим процедурам примера 28, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,38 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,93 Гц, 2H), 7,71-7,84 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,63 Гц, 3H), 7,19-7,36 (m, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 3,61-3,79 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 1H), 2,74-3,00 (m, 4H), 2,05-2,23 (m, 2H), 1,55-1,86 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,86; [M+H]<sup>+</sup> = 335,23.

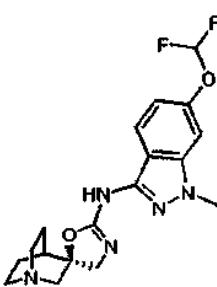
Пример 30. (R)-N-(6-Фенилпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



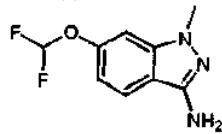
(R)-N-(6-Фенилпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-бромпиридин-2-амина согласно общим процедурам примера 28, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD-U<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,91 (d, J=7,63 Гц, 2H), 7,71 (t, J=7,78 Гц, 1H), 7,32-7,55 (m, 5H), 4,04 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,72 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,23 (d, J=1,22 Гц, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,16 (br, s, 2H), 1,58-1,85 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,75; [M+H]<sup>+</sup> = 335,23.

Пример 31. (R)-N-(6-(Дифторметокси)-1-метил-<sup>1</sup>Н-индазол-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



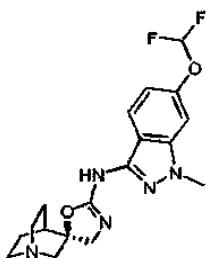
Этап А. 6-(Дифторметокси)-1-метил-<sup>1</sup>Н-индазол-3-амин



К 4-(дифторметокси)-2-фторбензонитрилу (1 г, 5,3 ммоль) добавляли метилгидразин (4,92 г, 107 ммоль). Смесь нагревали до 50°С в течение 5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (40-100% этилацетат/гексаны) с получением 6-(дифторметокси)-1-метил-<sup>1</sup>Н-индазол-3-амина (0,5 г, 2,35 ммоль, 44% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,70 (d, J=8,55 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,73 (d, J=8,55 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,70 (s, 3H).

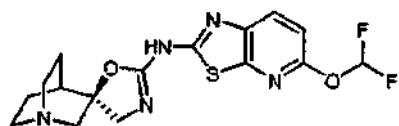
Этап В. (R)-N-(6-(Дифторметокси)-1-метил-<sup>1</sup>Н-индазол-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



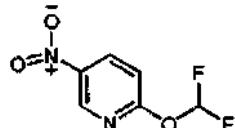
(R)-N-(6-(дифторметокси)-1-метил-<sup>1</sup>H-индазол-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В и используя 6-(дифторметокси)-1-метил-<sup>1</sup>H-индазол-3-амин (этап А) выше) в качестве исходного материала.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,64 (d, J=8,55 Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,19 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,55, 1,83 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,72-2,84 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,48 Гц, 2H), 2,02 (br, s, 1H), 1,85-1,98 (m, 1H), 1,59 (d, J=5,80 Гц, 2H), 1,36-1,53 (m, 1H), 1,09 (d, J=6,41 Гц, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,04; [M+H]<sup>+</sup> = 378,19.

Пример 32. (R)-N-(5-(Дифторметокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



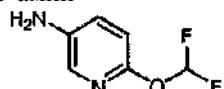
Этап А. 2-(Дифторметокси)-5-нитропиридин



К 2-гидрокси-5-нитропиридину (7 г, 50 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) добавляли сульфат натрия (1,5 г, 10,6 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (6,2 мл, 60 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и ацетонитрил удаляли в вакууме. Оставшийся водный компонент экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое маслянистое вещество бежевого цвета растирали в порошок с эфиrom/гексанами. Фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-(дифторметокси)-5-нитропиридина (4,7 г, 24,7 ммоль, 49% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,14 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,68 (dd, J=9,03, 2,76 Гц, 1H), 7,98 (s, 0,5H), 7,62 (s, 0,5H), 7,34 (d, J=9,03 Гц, 1H).

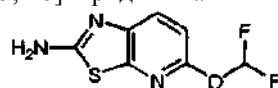
Этап В. 6-(Дифторметокси)пиридин-3-амин



К 2-(дифторметокси)-5-нитропиридину (4,7 г, 24,7 ммоль) в дегазированном метаноле (100 мл) добавляли 10% палладий на углероде (500 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь гидрогенизировали при атмосферном давлении в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (2,83 мл, 49,4 ммоль) и реакционную смесь фильтровали через целик и концентрировали в вакууме с получением 6-(дифторметокси)пиридин-3-амина (6,33 г, 25,9 ммоль, 105% выход) в виде жидкости оливкового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,60 (d, J=2,76 Гц, 1H), 7,37 (s, 0,5H), 7,15 (dd, J=8,66, 2,89 Гц, 1H), 7,00 (s, 0,5H), 6,71 (d, J=8,78 Гц, 1H).

Этап С. 5-(Дифторметокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-амин

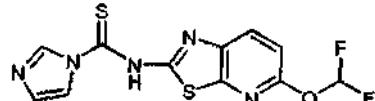


К уксусной кислоте (10 мл), охлажденной на ледяной бане, добавляли тиоцианат калия (3,18 г, 32,8 ммоль) и 6-(дифторметокси)пиридин-3-амин (1 г, 4,1 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной солевой бане до тех пор, пока температура реакции не упала ниже 0°C. По каплям на протяжении 2 ч добавляли раствор брома (0,65 мл, 12,7 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) со скоростью, которая поддерживала температуру реакции ниже 0°C. В результате получили очень густую смесь. После того как добавление завершалось, смесь оставляли перемешиваться и медленно нагреваться до комнатной температуры на протяжении ночи. После перемешивания на протяжении ночи добавляли воду (5 мл) и смесь нагревали до 85°C на масляной бане. Затем смесь фильтровали в горячем виде. Фильтр с желтым осадком возвращали в реакционную колбу и добавляли дополнительно 5 мл уксусной кислоты. Смесь снова

нагревали до 85°C, а затем фильтровали в горячем виде. Объединенные фильтраты охлаждали на ледяной бане и нейтрализовали до pH 8 концентрированным гидроксидом аммония. Выпадал желтый осадок, который затем собирали путем фильтрования. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (12-100% этилацетат/гексаны) с получением 5-(дифторметокси)тиазол[5,4-*b*]пиридин-2-амина (321 мг, 1,48 ммоль, 36,1% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,64-7,81 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,53 Гц, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,66; [M+H]<sup>+</sup> = 218,10.

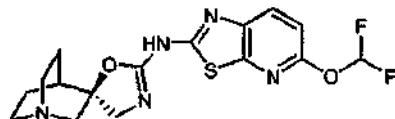
Этап D. N-(5-(Дифторметокси)тиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамид



5-(Дифторметокси)тиазол[5,4-*b*]пиридин-2-амин (310 мг, 1,43 ммоль) и ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метантион (311 мг, 1,75 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и нагревали до 70°C в герметично закрытом сосуде в течение 10 ч. Затем сосуд ставили в холодильник на 16 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали ацетонитрилом с получением N-(5-(дифторметокси)тиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамида (296 мг, 0,72 ммоль, 51% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,77 (d, J=4,77 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,53 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,94-7,13 (m, 1H).

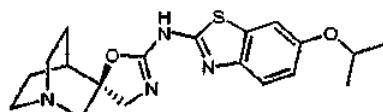
Этап E. (R)-N-(5-(Дифторметокси)тиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К N-(5-(дифторметокси)тиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-<sup>1</sup>H-имидазол-1-карботиамиду (296 мг, 0,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) в герметично закрытом сосуде добавляли (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол, 2 HCl (175 мг, 0,76 ммоль) и триэтиламин (0,3 мл, 2,2 ммоль) и смесь нагревали до 70°C на протяжении ночи. Добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (350 мл, 2,25 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 6 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду/хлороформ, экстрагировали дополнительным количеством хлороформа и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в толуол и промывали водой, чтобы удалить остаточный N,N-диметилформамид. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (2-20% (10% гидроксид аммония/метанол)/хлороформ) с получением (R)-N-(5-(дифторметокси)тиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (104 мг, 0,27 ммоль, 37% выход) в виде твердого вещества бледно-кремового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,99 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,53 Гц, 1H), 3,87 (d, J=10,04 Гц, 1H), 3,62 (d, J=10,04 Гц, 1H), 3,03 (d, J=5,02 Гц, 2H), 2,80 (d, J=9,03 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,65 Гц, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,83-1,99 (m, 1H), 1,43-1,68 (m, 3H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,73; [M+H]<sup>+</sup> = 382,20.

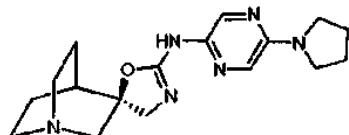
Пример 33. (R)-N-(6-Изопропоксибензо[*d*]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



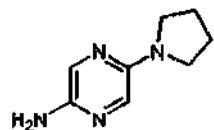
(R)-N-(6-Изопропоксибензо[*d*]тиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 4-изопропоксианилина согласно общим процедурам примера 32, этапы С-Е.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,49 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,38 (d, J=2,51 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=8,78, 2,51 Гц, 1H), 4,50-4,68 (m, 1H), 3,87 (d, J=10,04 Гц, 1H), 3,62 (d, J=9,79 Гц, 1H), 2,79 (d, J=9,03 Гц, 2H), 2,66 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,06 (br, s, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,42-1,67 (m, 3H), 1,17-1,34 (m, 6H), 0,96-1,19 (m, 2H).

Пример 34. (R)-N-(5-(Пирролидин-1-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



Этап А. 5-(Пирролидин-1-ил)пиразин-2-амин

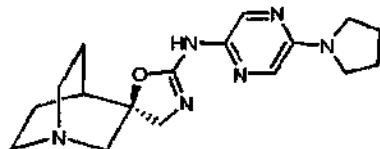


Смесь 5-бромпиразин-2-амина (1,2 г, 6,9 ммоль) и пирролидина (4 мл, 48 ммоль) обрабатывали в микроволновой печи при 180°C, 200 Вт. в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили 125 мл этилацетата и экстрагировали водой (3×50 мл) и солевым раствором (50 мл). Затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-3% метанол/метиленхлорид) с получением 5-(пирролидин-1-ил)пиразин-2-амина (495 мг, 3, ммоль, 43,7% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 7,52 (1Н, d, J=1,51 Гц), 7,36 (1Н, d, J=1,76 Гц), 5,21 (2Н, s), 3,24-3,29 (4Н, m), 1,90 (4Н, ddd, J=6,48, 3,53, 3,34 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,52; [M+H]<sup>+</sup> = 165,29.

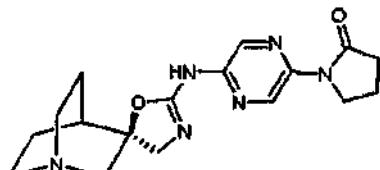
Этап В. (R)-N-(5-(Пирролидин-1-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



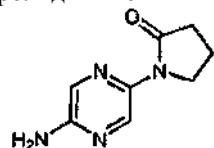
(R)-N-(5-(Пирролидин-1-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 5-(пирролидин-1-ил)пиразин-2-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,51 (1Н, br, s), 8,02 (1Н, s), 7,44 (1Н, d, J=0,92 Гц), 3,84 (1Н, d, J=9,16 Гц), 3,51 (1Н, d, J=8,85 Гц), 3,39-3,45 (4Н, m), 3,31 (1Н, dd, J=14,80, 1,07 Гц), 2,69-3,04 (5Н, m), 2,15-2,25 (1Н, m), 2,09 (1Н, br, s), 1,98-2,02 (4Н + HOD, m), 1,64-1,74 (1Н, m), 1,42-1,61 (2Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,76; [M+H]<sup>+</sup> = 329,40.

Пример 35. (R)-1-(5-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)пиразин-2-ил)пирролидин-2-он



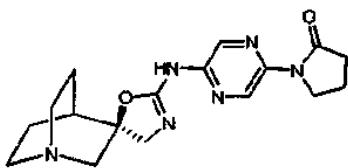
Этап А. 1-(5-Аминопиразин-2-ил)пирролидин-2-он



Смесь 5-бромпиразин-2-амина (5 г, 29 ммоль), пирролидин-2-она (11 мл, 144 ммоль), йодида меди(I) (1,1 г, 5,75 ммоль), карбоната калия (7,94 г, 57,5 ммоль) и (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (1,38 мл, 11,49 ммоль) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в дioxсане (100 мл) в течение 18 ч. После охлаждения в реакционную смесь добавляли 200 мл этилацетата и 20 мл метанола. Затем смесь фильтровали через целит, концентрировали и абсорбировали на сульфате натрия для очистки с помощью колоночной хроматографии (0-5% метанол/метиленхлорид). Очищенный продукт заново выкристаллизовывали из эфира/этилацетата с получением 1-(5-аминопиразин-2-ил)пирролидин-2-она (1,57 г, 8,81 ммоль, 30,7% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,74 (1Н, d, J=1,51 Гц), 7,69 (1Н, d, J=1,51 Гц), 6,20 (2Н, s), 3,84 (2Н, t, J=7,05 Гц), 2,49 (2Н, t, J=7,93 Гц), 2,04 (2Н, dq, J=7,68, 7,51 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,48; [M+H]<sup>+</sup> = 179,27.

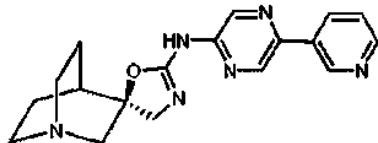
Этап В. (R)-1-(5-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)пиразин-2-ил)пирролидин-2-он



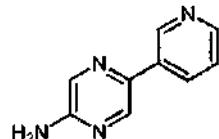
(R)-1-(5-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)пиразин-2-ил)пирролидин-2-он получали из 1-(5-аминопиразин-2-ил)пирролидин-2-она согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,20 (1H, d, J=1,22 Гц), 8,91 (1H, br, s), 8,13 (1H, s), 4,02 (2H, t, J=7,02 Гц), 3,92 (1H, d, J=9,46 Гц), 3,58 (1H, d, J=9,16 Гц), 3,33 (1H, dd, J=14,95, 1,53 Гц), 2,71-3,01 (5H, m), 2,63 (2H, t, J=8,09 Гц), 2,08-2,23 (4H, m), 1,66-1,76 (1H, m), 1,42-1,61 (2H, m), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,67; [M+H]<sup>+</sup> = 343,30.

Пример 36. (R)-N-(5-(Пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



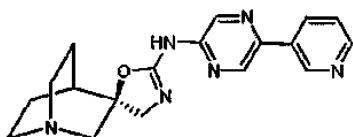
Этап А. 5-(Пиридин-3-ил)пиразин-2-амин



Пиридин-3-илбороновую кислоту (307 мг, 2,50 ммоль), 5-бромпиразин-2-амин (391 мг, 2,25 ммоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (88 мг, 0,13 ммоль) добавляли к дегазированному диоксану (12 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли карбонат натрия (795 мг, 7,50 ммоль) и дегазированную воду (8 мл) и реакционную смесь нагревали в герметичном реакционном сосуде при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на протяжении выходных. Затем ее разводили в этилацетате (100 мл) и экстрагировали солевым раствором (3×25 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-3% метанол/метиленхлорид) с 0 до 5% метанол/этилацетат с получением 5-(пиридин-3-ил)пиразин-2-амина (235 мг, 1,37 ммоль, 54,6% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ млн<sup>-1</sup> 9,13 (1H, d, J=1,51 Гц), 8,54 (1H, d, J=1,26 Гц), 8,50 (1H, dd, J=4,78, 1,51 Гц), 8,22-8,28 (1H, m), 8,07 (1H, d, J=1,26 Гц), 7,39 (1H, ddd, J=7,87, 4,72, 0,76 Гц), 6,05 (2H, br, s), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,58; [M+H]<sup>+</sup> = 173,20.

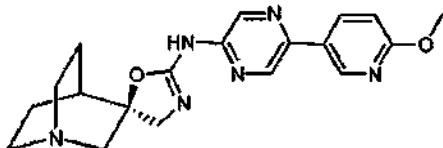
Этап Б. (R)-N-(5-(Пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(5-(Пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 5-(пиридин-3-ил)пиразин-2-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,12 (1H, dd, J=2,27, 0,76 Гц), 9,08 (1H, br, s), 8,59 (1H, dd, J=4,78, 1,76 Гц), 8,55 (1H, d, J=LS, 1 Гц), 8,45 (1H, d, J=1,26 Гц), 8,25 (1H, dt, J=7,99, 1,92 Гц), 7,38 (1H, ddd, J=8,06, 4,78, 0,76 Гц), 3,97 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,63 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,36 (1H, dd, J=14,86, 1,76 Гц), 2,69-3,06 (5H, m), 2,14-2,24 (1H, m), 2,12 (1H, br, s), 1,66-1,77 (1H, m, J=13,94, 9,66, 4,31, 4,31 Гц), 1,44-1,62 (2H, m), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,65; [M+H]<sup>+</sup> = 337,30.

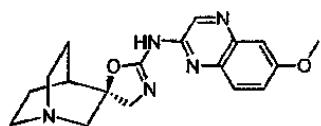
Пример 37. (R)-N-(5-(6-Метоксилипидин-3-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



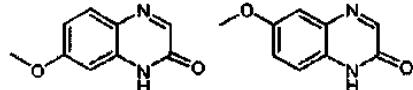
(R)-N-(5-(6-Метоксилипидин-3-ил)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 5-бромпиразин-2-амина согласно общим процедурам примера 36, этапы А-В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,04 (1H, br, s), 8,66 (1H, d, J=2,01 Гц), 8,46 (1H, d, J=1,51 Гц), 8,41 (1H, d, J=1,01 Гц), 8,15 (1H, dd, J=8,81, 2,52 Гц), 6,82 (1H, d, J=8,31 Гц), 3,97 (3H, s), 3,95 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,61 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,35 (1H, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,68-3,07 (5H, m), 2,14-2,24 (1H, m, J=13,27, 9,93, 3,53, 3,38, 3,38 Гц), 2,11 (1H, br, s), 1,67-1,77 (1H, m), 1,45-1,61 (2H, m), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,81; [M+H]<sup>+</sup> = 367,40.

Пример 38. (R)-N-(6-Метоксихиноксалин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

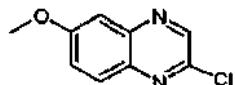


Этап А. 7-Метоксихиноксалин-2(<sup>1</sup>H)-он и 6-метоксихиноксалин-2(<sup>1</sup>H)-он



50% Раствор этил-2-оксиацетата (18,47 мл, 93 ммоль) в толуоле добавляли к раствору 4-метоксибензол-1,2-диамина (10,73 г, 78 ммоль) в этаноле (100 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и выкристаллизовывали из этанола с получением смеси 6-метоксихиноксалин-2(<sup>1</sup>H)-она и 7-метоксихиноксалин-2(<sup>1</sup>H)-она (5,73 г, 32,50 ммоль, 42% выход), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,68; [M+H]<sup>+</sup> = 177,10.

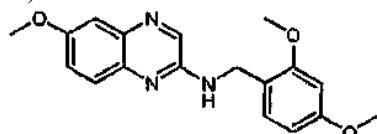
Этап В. 2-Хлор-6-метоксихиноксалин



Смесь 6-метоксихиноксалин-2(<sup>1</sup>H)-она и 7-метоксихиноксалин-2(<sup>1</sup>H)-она (5,67 г, 32,20 ммоль) нагревали с обратным холодильником в оксихлориде фосфора (120 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и гасили добавлением льда, а затем ощелачивали карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт абсорбировали на сульфате натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% этилацетат/гексаны) с получением 2-хлор-6-метоксихиноксалина (2,21 г, 11,36 ммоль, 35% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,69 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,32 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=9,32, 2,77 Гц, 1H), 7,37 (d, J=2,77 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H).

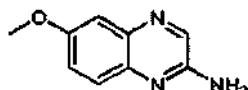
Этап С. N-(2,4-Диметоксибензил)-6-метоксихиноксалин-2-амин



2-Хлор-6-метоксихиноксалин (0,93 г, 4,77 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (2,2 мл, 14,64 ммоль) обрабатывали в микроволновой печи в диметилсульфоксиде (5 мл) в течение 30 мин при 150°C. Затем смесь разводили в этилацетате (250 мл) и экстрагировали солевым раствором (3×100 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (20-80% этилацетат/гексаны) с получением N-(2,4-диметоксибензил)-6-метоксихиноксалин-2-амина (1,46 г, 87% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,13 (1H, s), 7,59-7,63 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=8,31 Гц), 7,21-7,24 (2H, m), 6,47 (1H, d, J=2,27 Гц), 6,42 (1H, dd, J=8,31, 2,27 Гц), 5,10 (1H, t, J=5,92 Гц), 4,61 (2H, d, J=5,79 Гц), 3,88 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,78 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,95; [M+H]<sup>+</sup> = 326,23.

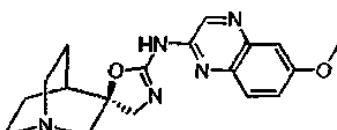
Этап D. 6-Метоксихиноксалин-2-амин



N-(2,4-Диметоксибензил)-6-метоксихиноксалин-2-амин (2,8 г, 8,61 ммоль) перемешивали в ТФУК (10 мл, 130 ммоль) и дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворители удаляли в вакууме. К красному остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (200 мл), в результате выпадал осадок в виде твердого вещества желтого цвета. Смесь тщательно экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-метоксихиноксалин-2-амина (1,50 г, 8,56 ммоль, 99% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,27 (1H, s), 7,54-7,58 (1H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 4,71 (2H, br, s), 3,90 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,86; [M+H]<sup>+</sup> = 176,23.

Этап Е. (R)-N-(6-Метоксихиноксалин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

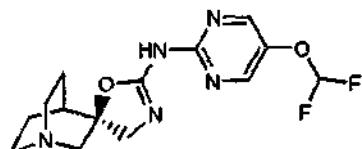


(R)-N-(6-Метоксихиноксалин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-метоксихиноксалин-2-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

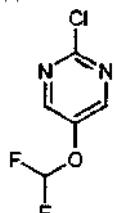
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,61 (1H, br, s), 8,57 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=9,06 Гц), 7,23-7,32 (2H,

m), 4,01 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,90 (3H, s), 3,66 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,37 (1H, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,68-3,08 (5H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,10-2,14 (1H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,42-1,63 (2H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,81; [M+H]<sup>+</sup> = 340,30.

Пример 39. (R)-N-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

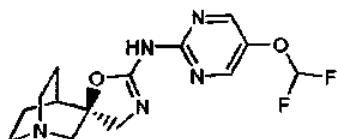


Этап А. 2-Хлор-5-(дифторметокси)пиридин



2-Хлорпиридин-5-ол (1 г, 7,66 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (3,50 г, 22,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) и воде (0,2 мл) нагревали до 90°C в течение 24 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (5-30% этилацетат/гексан) с получением 2-хлор-5-(дифторметокси)пиридинина (549 мг, 3,04 ммоль, 39,7% выход) в виде бледно-желтого масла, МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,32; [M+H]<sup>+</sup> = 181,14.

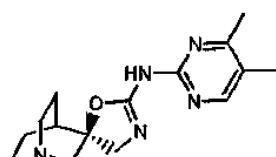
Этап В. (R)-N-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



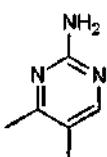
(R)-N-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 2-хлор-5-(дифторметокси)пиридинина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeO-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,46 (2H, s), 6,85 (1H, t), 4,02 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,73 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,28 (1H, d, J=1,01 Гц), 3,16 (1H, d), 2,81-3,05 (4H, m), 2,08-2,25 (2H, m), 1,46-1,89 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,53; [M+H]<sup>+</sup> = 326,30.

Пример 40. (R)-N-(4,5-Диметилпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



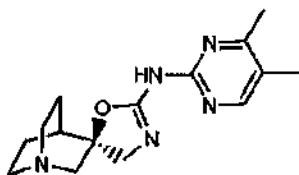
Этап А. 4,5-Диметилпиридин-2-амин



Раствор 4-хлор-5,6-диметилпиридин-2-амина (0,35 г, 2,22 ммоль) в 2M аммоний в метаноле (100 мл) продували азотом и добавляли палладий на углероде (0,035 г, 0,33 ммоль), продували азотом и реакционную смесь гидрогенизировали при 1 атм и комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через целин и целитный фильтр промывали метанолом. Фильтрат выпаривали до сухости в вакууме с получением 4,5-диметилпиридин-2-амина (0,35 г, 2,56 ммоль, 90% выход), который использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,89 (1H, s), 6,19 (2H, s), 2,18 (3H, s), 1,99 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,56; [M+H]<sup>+</sup> = 124,20.

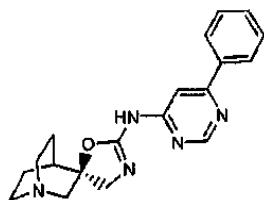
Этап В. (R)-N-(4,5-Диметилпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



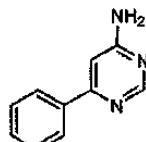
(R)-N-(4,5-Диметилпиримидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 4,5-диметилпиримидин-2-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD-Cl<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,22 (1H, s), 4,01 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,73 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,40 (1H, d), 3,25 (1H, d), 2,91-3,12 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,09-2,28 (5H, m), 1,62-1,97 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,47; [M+H]<sup>+</sup> = 288,31.

Пример 41. (R)-N-(6-Фенилпиримидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

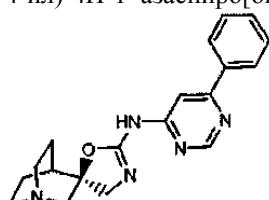


Этап А. 6-Фенилпиримидин-4-амин



Смесь 6-хлорпиримидин-4-амина (0,32 г, 2,5 ммоль), фенилбороновой кислоты (0,38 г, 3,13 ммоль), водного раствора карбоната натрия (0,80 г, 7,50 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,035 г, 0,05 ммоль) взвешивали в смеси диметоксиэтан (15 мл)/этанол (2 мл)/вода (2 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи при 125°C в течение 20 мин, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10-60% этилацетат/гексаны) с получением 6-фенилпиримидин-4-амина 167 мг (0,98 ммоль, 39% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,99; [M+H]<sup>+</sup> = 172,23.

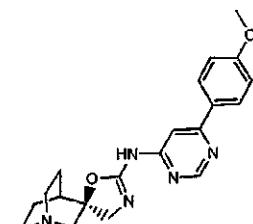
Этап В. (R)-N-(6-Фенилпиримидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-Фенилпиримидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-фенилпиримидин-4-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,54 (1H, d, J=1,01 Гц), 8,75-8,86 (2H, m), 8,18-8,28 (3H, m), 8,00 (1H, br, s), 4,70 (1H, d, J=10,32 Гц), 4,43 (1H, d, J=10,58 Гц), 3,72-3,88 (2H, m), 3,41-3,63 (4H, m), 2,63-2,87 (2H, m), 2,18-2,48 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,36; [M+H]<sup>+</sup> = 336,24.

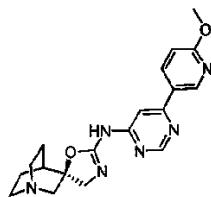
Пример 42. (R)-N-(6-(4-Метоксифенил)пиримидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-(4-Метоксифенил)пиримидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-хлорпиримидин-4-амина согласно общим процедурам примера 41, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,72 (1H, d, J=1,26 Гц), 7,90-8,00 (2H, m), 7,16 (1H, br, s), 6,96-7,05 (2H, m), 4,04 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,84 (3H, s), 3,73 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,22 (1H, d), 3,09 (1H, d), 2,73-2,98 (4H, m), 2,02-2,21 (2H, m), 1,51-1,85 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,44; [M+H]<sup>+</sup> = 366,28.

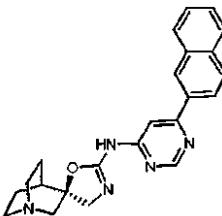
Пример 43. (R)-N-(6-(6-Метоксипиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-(6-Метоксиридин-3-ил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-хлорпирамидин-4-амина согласно общим процедурам примера 41, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,79 (2H, dd, J=19,01, 1,89 Гц), 8,27 (1H, dd, J=8,56, 2,52 Гц), 7,18 (1H, br, s), 6,89 (1H, d, J=8,81 Гц), 4,05 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,96 (3H, s), 3,74 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,23 (1H, d), 3,10 (1H, d), 2,73-2,99 (4H, m), 2,02-2,21 (2H, m), 1,53-1,84 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,34; [M+H]<sup>+</sup> = 367,25.

Пример 44. (R)-N-(6-(Нафтален-2-ил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

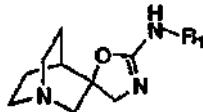


(R)-N-(6-(Нафтален-2-ил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-хлорпирамидин-4-амина согласно общим процедурам примера 41, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,83 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,83-8,13 (4H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,37 (1H, br, s), 4,06 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,76 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,23 (1H, s), 3,12 (1H, d), 2,75-3,00 (4H, m), 2,02-2,24 (2H, m), 1,56-1,84 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,93; [M+H]<sup>+</sup> = 386,31.

Соединения в табл. 2 синтезировали согласно методике примера 1 с использованием соответствующих готовых изотиоцианата или амина. Амидсодержащие промежуточные соединения получали согласно процедурам, описанным в примере 3.

Таблица 2



Номер примера	R <sub>1</sub>	ЖХ/МС Вр. удерж. (мин)	Ионная ЖХ/МС [M+ H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> Н-ЯМР
45		1,48	341,3	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,60 (1H, br, s), 7,94 (2H, d, J=7,63 Гц), 7,43 (1H, s), 7,39 (2H, t, J=7,78 Гц), 7,28 (1H, t, J=7,32 Гц), 3,86 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,60 (1H, d, J=9,77 Гц), 2,98-3,06 (2H, m), 2,71-2,85 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,78 Гц), 2,05 (1H, br, s), 1,91 (1H, br, s.), 1,53 - 1,64 (2H, m), 1,48 (1H, td, J=9,99, 7,78 Гц)
46		1,41	400,4	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,86 (1H, br, s), 7,47 (1H, d, J=8,85 Гц), 7,33 (1H, d, J=2,44 Гц), 7,01 (1H, dd, J=8,85, 2,75 Гц), 3,87 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,71 -3,77 (4H, m), 3,61 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,06-3,12 (4H, m), 3,01 (2H, s), 2,72 - 2,86 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,63 Гц), 2,05 (1H, br, s.), 1,91 (1H, br, s.), 1,53 - 1,64 (2H, m), 1,43 - 1,52 (1H, m)
47		1,31	333,3	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,03 (1H, br, s), 7,80 (1H, dd, J=8,70, 5,65 Гц), 7,37 (1H, dd, J=10,38, 2,44 Гц), 7,04 (1H, td, J=9,08, 2,59 Гц), 3,89 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2H, d, J=2,75 Гц), 2,74 - 2,85 (2H, m), 2,62 - 2,70 (2H, m), 2,07 (1H, d, J=2,44 Гц), 1,90 (1H, d, J=8,85 Гц), 1,54-1,64 (2H, m), 1,43 - 1,53 (1H, m)
48		2,07	383,3	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,00 (1H, s), 7,41 - 7,54 (2H, m), 3,89 (1H, d, J=11,29 Гц), 3,57 (1H, d, J=1,60 Гц), 2,96-3,03 (1H, m), 2,88 - 2,93 (1H, m), 2,73 - 2,81 (2H, m), 2,64 (2H, dd, J=8,85, 5,19 Гц), 1,93 (2H, br, s.), 1,56 (2H, br, s.), 1,38-1,50 (1H, m)

49		2,15	399,4	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мльн <sup>-1</sup> 9,03 (1 H, br, s,), 7,91 (1 H, br, s,), 7,65 (1 H, d, J=8,85 Гц), 7,30 (1 H, d, J=7,63 Гц), 3,89 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,64 (1 H, d, J=10,07 Гц), 2,97 - 3,09 (2 H, m), 2,80 (2 H, d, J=8,55 Гц), 2,66 (2 H, t, J=7,48 Гц), 2,08 (1H, br, s,), 1,93 (1 H, br, s,), 1,54- 1,66 (2 H,m), 1,44-1,54 (1H,m)
50		1,89	333,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ мльн <sup>-1</sup> 7,51 - 7,58 (1 H, m), 7,17- 7,25(1 H,m), 7,08-7,16(1 H, m), 4,04-4,13(1 H, m), 3,72-3,82(1 H, m), 3,30 (1 H, br,s,), 3,17(1 H,d, J=14,95 Гц), 3,01 (2 H, t, J=7,48 Гц), 2,80 - 2,92 (2 H, m), 2,12-2,27 (2 H, m), 1,66 - 1,88 (3 H,m)
51		1,24	333,4	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мльн <sup>-1</sup> 8,95 (1 H, br, s,), 7,66 - 7,77 (1 H, m), 7,52 -7,63 (1 H, m), 7,08 - 7,24 (1 H, m), 3,88 (1 H, d, J=9,77 Гц), 3,63 (1 H, d, J=9,77 Гц), 3,03(2H,br, s,), 2,78 (2 H, br, s,), 2,66 (2 H, t, J=7,17 Гц), 2,06 (1 H, br, s,), 1,91 (1 H, br, s,), 1,39- 1,67 (3 H,m)
52		2,05	351,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мльн <sup>-1</sup> 9,01 (1H,br, s,), 7,88 - 8,00 (1 H, m), 7,53 -7,64 (1 H, m), 3,88 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,63(1 H, d, J=10,07 Гц), 2,98 - 3,08 (2 H, m), 2,72 - 2,87 (2 H, m), 2,66 (2 H,t, J=7,17 Гц), 2,07 (1H, br, s,), 1,92 (1H, br, s,), 1,42-1,65 (3 H,m)
53		1,80	345,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мльн <sup>-1</sup> 9,03 (s, 1 H), 7,65 (d, J=8,55 Гц,1H), 7,19 (d, J=2,44 Гц, 1 H), 6,82 (dd, J=8,70, 2,59 Гц, 1 H), 3,90 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,64 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=2,44 Гц, 2 H), 2,75 - 2,84 (m, 2 H), 2,67 (t, J=7,78 Гц, 2 H), 2,07 (s, 1 H), 1,92 (s, 1H), 1,55- 1,63 (m, 2 H), 1,49 (dd, J=9,77, 2,75 Гц, 1H)
54		1,23	345,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мльн <sup>-1</sup> 8,83 (s, 1 H), 7,37 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7,14 (t, J=7,93 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=7,93 Гц, 1H), 3,89- 3,95 (m, 4 H), 3,66 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 2,67 (t, J=7,78 Гц, 2 H), 2,08 (s, 1 H), 1,93 (d, J=3,66 Гц, 1 H), 1,60 (ddd, J=15,26, 6,87, 3,20 Гц, 2H), 1,50 (ddd, J=7,48, 5,19, 2,59 Гц, 1 H)
55		1,72	375,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мльн <sup>-1</sup> 8,89 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 3,87 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,79 (d, J=8,55 Гц, 6 H), 3,62 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 2,99 - 3,07 (m, 2 H), 2,75 - 2,84 (m, 2 H), 2,67 (t, J=7,63 Гц, 2 H), 2,06 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,56-1,64 (m, 2 H), 1,46-1,55 (m, 1H)
56		2,14	342,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мльн <sup>-1</sup> 8,75 (s, 1 H), 7,84 (dd, J=7,93, 1,53 Гц, 3 H), 7,46-7,53 (m, 5 H), 3,85 (d, J=9,77 Гц, 2 H), 3,60 (d, J=10,07 Гц, 2H), 3,01 -3,09 (m, 3 H), 2,84 (t, J=7,78 Гц, 3 H), 2,67 (t, J=7,78 Гц, 3 H), 2,09 (s, 2 H), 1,91- 1,99 (m, 2 H), 1,53- 1,62 (m, 3 H)

57		1,04	386,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 9,05 (1 H, br, s), 7,86 (1 H, d, J=1,51 Гц), 7,60 (1 H, d, J=8,06 Гц), 7,36 (1 H, dd, J=8,31, 1,76 Гц), 3,90 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2 H, s), 2,97 (6 H, s), 2,72 - 2,87 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J=7,68 Гц), 2,07 (1 H, br, s,), 1,92 (1 H, br, s,), 1,55 - 1,64 (2 H, m), 1,44, 1,54 (1H, m)
58		1,57	426,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 9,06 (1 H, br, s), 7,83 (1 H, d, J=1,51 Гц), 7,61 (1 H, d, J=8,31 Гц), 7,32 (1 H, dd, J=8,31, 1,76 Гц), 3,90 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,65 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2 H, s), 2,73 - 2,84 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J=7,68 Гц), 2,07 (1 H, d, J=2,52 Гц), 1,92 (1 H, dd, J=8,18, 5,67 Гц), 1,43 - 1,67 (9 H, m)
59		2,17	360,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,74 (s, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 3,85 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,60 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,00-3,09 (m, 2 H), 2,84 (t, J=7,48 Гц, 2 H), 2,67 (t, J=7,32 Гц, 2 H), 2,09 (d, J=1,83 Гц, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,55-1,61 (m, 2 H), 1,51- 1,54 (m, J=11,29 Гц, 1 H)
60		1,67	332,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 7,87 (s, 1 H), 7,01 (d, J=3,05 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=3,51, 1,68 Гц, 1H), 3,84 (d, J=10,38 Гц, 1 H), 3,58 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,03 (d, J=11,29 Гц, 2 H), 2,78- 2,86 (m, 2 H), 2,66 (t, J=7,48 Гц, 2 H), 2,06 (s, 1H), 1,87- 1,96 (m, 1H), 1,55 - 1,61 (m, 2 H), 1,51- 1,54 (m, 1H)
61		1,83	393,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 9,02 (1 H, br, s), 8,04 (1 H, d, J=2,01 Гц), 7,49 - 7,53 (1 H, m), 7,43 - 7,47 (1 H, m), 3,88 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,63 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,02 (2 H, s), 2,74- 2,84 (2 H, m), 2,65 (2 H, t, J=7,68 Гц), 2,06 (1 H, d, J=2,52 Гц), 1,89 (1 H, br, s,), 1,42- 1,64 (3 H, m)
62		1,16	391,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 9,21 (1H,br, s,), 8,40(1 H, d, J=1,51 Гц), 7,80 - 7,85 (1 H, m), 7,72 - 7,77 (1 H, m), 3,92 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,67(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,21 (3 H, s), 3,05 (2 H, d, J=4,03 Гц), 2,82 (2 H, d, J=6,80 Гц), 2,67 (2 H, t, J=7,43 Гц), 2,10 (1 H, br, s,), 1,94(1 H, d, J=3,27 Гц), 1,45 - 1,66 (3 H, m)
63		1,35	329,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,54 (s, 1 H), 7,32 (s, 1H), 3,79 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 3,54 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 2,98-3,05 (m, 2 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 2,66 (t, J=7,63 Гц, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 1,87- 1,95 (m, 1H), 1,41 -1,68 (m, 3 H)
64		1,02	349,9	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,54 (s, 1 H), 7,32 (s, 1H), 3,67 (dd, J=126,04, 10,07 Гц, 2 H), 2,92-3,09 (m, 2 H), 2,72-2,91 (m, 2 H), 2,60 - 2,73 (m, J=7,63, 7,63 Гц, 2 H), 2,00-2,12 (m, 1 H), 1,81 - 1,99 (m, 1H), 1,35- 1,69 (m, 3 H)
65		2,14	380	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,93 (s, 1 H), 7,54 -7,76 (m, J=10,53, 3,81 Гц, 2 H), 3,79 - 4,04 (m, 1 H), 3,56 - 3,72 (m, J=9,92, 3,20 Гц, 1 H), 3,26-3,45 (m, 2 H), 2,98 - 3,12 (m, 2 H), 2,75- 2,90 (m, 2 H), 2,61 - 2,74 (m, J= 1,22 Гц, 2 H), 2,09 (s, 1 H), 1,87- 2,04 (m, 1 H), 1,42-1,76 (m, 3 H)

66		1,26	333,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,04 (1 H, d, J=1,22 Гц), 8,44 (1 H, br, s), 7,52 - 7,69 (2 H, m), 3,77 - 3,82 (1 H, m), 3,68 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,05-3,12 (2 H,m), 2,94 - 3,04 (2 H,m), 2,80-2,91(2 H, m), 2,19(1 H, d, J=1,83 Гц), 2,01 (1H, br, s), 1,67-1,85 (3 H,m)
67		0,28	277,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 6,72-7,61 (m, 1 H), 3,49-3,70 (m, 1 H), 3,31 - 3,46 (m, 1 H), 2,86 - 3,06 (m, J=9,46 Гц, 2 H), 2,56 -2,84 (m, 4H), 2,10 - 2,31 (m, 3H), 1,91 -2,10(m, 4 H), 1,70 (s, 1H), 1,49- 1,61 (m, 2 H), 1,36- 1,49 (m, 1 H)
68		0,44	276,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,55 (s, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 3,57 - 3,74 (m, J=8,55 Гц, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 2,96 (s, 2 H), 2,72 - 2,88 (m, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 1,93 - 2,17 (m, 4H), 1,86 (s, 1 H), 1,57 (s, 3 H)
69		1,35	339,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,87 (d, J=6,71 Гц, 1 H), 7,80 (d, J=7,02 Гц, 2 H), 7,42- 7,48 (m, 4 H), 3,49 - 3,57 (m, 1 H), 3,25 - 3,33 (m, 4H), 2,77 (t, J=15,41 Гц, 2 H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 2,49 - 2,57 (m, 15 H), 2,24 - 2,31 (m, 2H), 2,21 (s, 1 H), 1,94 (s, 1H), 1,47 (s, 2 H)
70		0,73	340,1	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,20 (1 H, br, s), 8,29 - 8,42 (1 H, m), 7,63 - 7,76 (2 H, m), 3,91 (1 H, d, J=10,25 Гц), 3,66(1 H, d, J=10,25 Гц), 3,05 (2 H, s), 2,74 - 2,90 (2 H, m), 2,66 (2 H,t, J=7,68 Гц), 2,09 (1H, br, s), 1,92 (1H, d, J=4,03 Гц), 1,42- 1,66 (3 H,m)
71		1,00	315,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,92(1H,s), 8,00(1 H, br, s), 7,78 (1 H, d, J=8,56 Гц), 7,42 (1 H, d, J=8,06 Гц), 3,92(1 H, d, J=11,08Гц), 3,55 (1H, d, J=10,83 Гц), 3,23(1 H, d, J=14,86 Гц), 2,83 - 2,90 (2 H, m), 2,65 -2,83 (2 H,m), 1,89-2,17(3 H, m), 1,41 - 1,75 (3 H, m)
72		0,75	315,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,82(1H,s), 8,22(1 H, s), 7,98 (1 H, d, J=8,56 Гц), 7,21 - 7,25 (1 H, m), 6,37 (1 H, br, s,), 3,99 (1 H, d, J=11,58 Гц), 3,61(1 H, d, J=11,58 Гц), 3,23(1 H, d, J=14,86 Гц), 2,89 (2 H, t, J=7,68 Гц), 2,69 - 2,84 (2 H, m), 1,91 - 2,09 (2 H, m), 1,45 - 1,73 (4 H,m)
73		0,85	309,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,70(1H, d, J=1,76 Гц), 8,09 (1 H, br, s), 8,00 (1 H, d, J=8,31 Гц), 7,43 - 7,58 (2 H, m), 3,90 (1 H, d, J=10,58 Гц), 3,54 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,26(1 H, d, J=14,60 Гц), 2,65 -3,06 (5 H, m), 2,13(1 H, br, s), 2,00 (1 H, br, s,), 1,34- 1,79 (5 H,m)
74		0,65	313,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,55(1H, s), 7,66-7,70 (1 H, m), 7,59 - 7,63 (1 H, m), 4,25 (1 H, d, J=10,99 Гц), 4,04 (1 H, d, J=10,68 Гц), 3,91 (1 H, d, J=14,95 Гц), 3,76(1 H, dd, J=14,95, 2,44 Гц), 3,45-3,53(1 H,m), 3,29 - 3,40 (3 H, m), 2,61(1 H, d, J=2,14 Гц), 2,40 (3 H, s), 2,31(1 H, tt, J=10,26, 3,47 Гц), 2,06- 2,16 (1H, m, J=14,23, 9,35, 4,54, 4,54 Гц), 1,92 -2,06 (2 H, m)

75		1,24	310,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,73 (1H, d, J=1,76 Гц), 8,66 (1H, d, J=2,01 Гц), 7,96 (1H, d, J=9,07 Гц), 7,90 (1H, br, s,), 7,68 (1H, br, s,), 7,50 (1H, br, s,), 3,93 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,56 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,29 (1H, d, J=14,85 Гц), 2,97 (1H, d, J=14,86 Гц), 2,88 - 2,94 (2H, m), 2,69 - 2,87 (2H, m), 2,12 (1H, br, s,), 2,06 (1H, br, s,), 1,64 - 1,73 (1H, m), 1,46-1,64 (2H, m)
76		1,58	328,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 11,30 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,04 - 7,43 (m, 1H), 6,70 - 7,03 (m, 1H), 6,54 - 6,69 (m, 1H), 3,89 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,53-3,81 (m, 4H), 3,01 (s, 2H), 2,58-2,91 (m, 4H), 2,03 (s, 1H), 1,78-1,96 (m, 1H), 1,32- 1,73 (m, 3H)
77		1,40	316,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 11,53 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 6,94 - 7,46 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 3,90 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,64 (d, J=9,77 Гц, 1H), 2,90-3,09 (m, 2H), 2,61 - 2,87 (m, 4H), 1,95 - 2,10 (m, 1H), 1,88 (d, J=3,05 Гц, 1H), 1,33-1,70 (m, 3H)
78		0,35	298,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,94 (1H, s), 7,80 (1H, br, s,), 7,26 - 7,36 (1H, m), 7,17 - 7,25 (1H,m), 3,97 (1H, d, J=11,33 Гц), 3,59 (1H, d, J=1,58 Гц), 3,23 (1H, d, J=14,60 Гц), 2,65-3,01 (5H, m), 1,86 -2,16 (2H, m), 1,35 - 1,73 (3 H,m)
79		1,10	376,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,78 (2H, d, J=5,79 Гц), 8,03 (2H, d, J=6,04 Гц), 7,73 (1H, br, s,), 7,48 (1H, d, J=8,56 Гц), 7,36 (1H, br, s,), 3,92 (1H, d, J=8,81 Гц), 3,55 (1H, d, J=9,06 Гц), 3,24 (1H,d, J=14,10 Гц), 2,57-3,06 (5H, m), 1,86 -2,20 (2H, m), 1,30 - 1,80 (3 H,m)
80		2,36	393,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,00 (1H, d, J=7,81 Гц), 7,83 - 7,97 (1H, m), 7,68 (1H, br, s,), 7,39 - 7,55 (2H, m), 7,35 (1H, br, s,), 7,20 (2H, td, J=8,31, 2,27 Гц), 3,93 (1H, d, J=10,83 Гц), 3,56 (1H, d, J=10,58 Гц), 3,24 (1H, d, J=15,11 Гц), 2,62 - 3,05 (5H, m), 1,88 -2,22 (2H, m), 1,34 - 1,79 (3 H,m)
81		2,81	403,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,12 (2H, d, J=8,06 Гц), 7,64 (1H, br, s,), 7,43 (1H, d, J=8,56 Гц), 7,32 (3H, d, J=8,06 Гц), 3,94 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,56 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,24 (1H, d, J=13,60 Гц), 2,57 - 3,03 (7H, m), 1,88 - 2,22 (2H, m), 1,39 - 1,74 (3H,m), 1,27 (3 H,t, J=7,68 Гц)
82		2,62	418,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,06 (2H, d, J=9,07 Гц), 7,56 (1H, br, s,), 7,30 - 7,43 (2H, m), 6,74 (2H, d, J=9,07 Гц), 3,95 (1H, d, J=11,58 Гц), 3,58 (1H, d, J=11,83 Гц), 3,24 (1H, d, J=14,10 Гц), 3,05 (6H, s), 2,61 - 2,99 (5H, m), 1,88 -2,13 (2H, m), 1,35- 1,81 (4H, m)
83		1,15	367,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 9,12 (1H, s), 7,78-7,82 (1H, m), 7,70 - 7,74 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,75 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,29 (1H, d, J=14,65 Гц), 3,11 - 3,18 (1H, m), 2,98 (2H, t, J=7,93 Гц), 2,80-2,91 (2H, m), 2,13 - 2,22 (2H, m), 1,71 - 1,87 (2H,m), 1,62-1,71 (1H, m)
84		1,96	393,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,18-8,26 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=8,56 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,56 Гц), 7,16-7,23 (2H,m), 3,95 (1H, d, J=11,33 Гц), 3,57 (1H, d, J=11,33 Гц), 3,25 (1H, d, J=14,60 Гц), 2,69 - 3,04 (6H, m), 2,09 (1H, br, s,), 1,45- 1,74 (4 H,m)

85		1,34	309,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ мJн <sup>-1</sup> 8,75 (1H, dd, J=4,15, 1,64 Гц), 8,04 (1 H,d, J=8,06 Гц), 7,98 (2 H, d, J=8,81 Гц), 7,49 (1 H, d, J=8,81 Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,31,4,28 Гц), 6,71 (1 H, br,s.), 4,03 (1 H, d, J=11,83 Гц), 3,65 (1 H, d, J=12,09 Гц), 3,25 (1 H, d, J=14,86 Гц), 2,96 (1 H, d, J=14,86 Гц), 2,89 (2 H, t, J=7,55 Гц), 2,69 - 2,84 (2 H, m), 2,07 (1 H, br, s.), 1,98 (1 H, br, s.), 1,57- 1,73 (2 H,m), 1,44- 1,55 (1H,m)
86		1,16	313,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ мJн <sup>-1</sup> 9,78 (1H,br, s.), 7,19 (1 H, br, s.), 6,99 (1 H, d, J=6,80 Гц), 6,67 (1 H, d, J=8,31 Гц), 3,87 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,50 (1 H, d, J=11,08 Гц), 3,46 (2 H, s), 3,21 (1 H, d, J=14,60 Гц), 2,93 (1 H, d, J=15,11 Гц), 2,87 (2 H, t, J=7,68 Гц), 2,65 -2,81 (2 H, m), 2,04 (1 H, br, s.), 1,96 (1H, br,s.), 1,40- 1,75 (3 H,m)
87		1,13	299,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ мJн <sup>-1</sup> 8,57-8,63 (1H, m), 7,55 - 7,64 (2 H, m), 7,06 -7,12 (1H,m), 4,04 (1 H,dd, J=9,92, 1,98 Гц), 3,81 (1 H, dd, J=10,07, 2,14 Гц), 3,46 -3,57 (1H,m), 3,23 (2 H, d, J=10,68 Гц), 3,09-3,18 (2 H, m), 2,82 - 3,02 (1 H, m), 2,41 (1H, br,s.), 2,28-2,37 (1 H, m), 1,99- 2,07 (1 H, m), 1,86 - 1,97 (2 H,m)
88		1,26	342,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мJн <sup>-1</sup> 9,20 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,45 - 8,56 (m, J=4,58, 1,53 Гц, 1 H), 8,21 -8,38 (m, J=7,63 Гц, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,33 - 7,50 (m, J=7,93, 4,88 Гц, 1 H), 3,75 (dd, J=128,64, 9,92 Гц, 2 H), 2,95- 3,14 (m, 2 H), 2,62-2,91 (m, 4 H), 2,06 (s, 1 H), 1,92 (s, 1H), 1,42- 1,70 (m, 3 H)
89		2,13	343,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мJн <sup>-1</sup> 8,81 (s, 1H), 7,39 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,78 (dd, J=130,16, 9,92 Гц, 2 H), 2,95-3,15 (m, 2 H), 2,74-2,90 (m, 2H), 2,61 - 2,72 (m, J=7,78, 7,78 Гц, 2 H), 2,47 -2,55 (m, J=3,66, 1,83 Гц, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,07 (s, 1 H), 1,85-2,01 (m, 1 H), 1,41 - 1,70 (m, 3 H)
90		0,55	372,0	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мJн <sup>-1</sup> 9,98 (1 H, s), 8,92 (1H,br, s.), 8,11 (1H, d, J=1,83 Гц), 7,48 -7,53 (1 H, m), 7,34 - 7,40 (1 H, m), 3,88 (1 H, d, J=10,25 Гц), 3,62 (1 H, d, J=10,25 Гц), 3,02 (2 H, s), 2,74 - 2,83 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J=7,50 Гц), 2,04 (4 H, s), 1,90 (1H,br, s.), 1,58 (3 H, br, s.)
91		1,60	343,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мJн <sup>-1</sup> 7,61 (1H, s), 7,47-7,53 (1 H,m), 7,16 (1 H, d, J=8,05 Гц), 3,84-3,92 (1 H, m), 3,62 (1 H, d, J=10,25 Гц), 3,26-3,46 (3 H,m), 3,02 (1 H, s), 2,79 (1 H, d, J=6,95 Гц), 2,65 (2 H, q, J=7,32 Гц), 2,01 - 2,20 (1 H, m), 1,93 (2 H, d, J=9,88 Гц), 1,40- 1,64 (2 H, m), 1,15- 1,28 (3 H,m), 1,00 (1H, d, J=6,59 Гц)
92		0,45	279,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ мJн <sup>-1</sup> 8,34-8,83 (m, 1 H), 6,96 (s, 1H), 3,79 (d, J=9,77 Гц, 2 H), 3,53 (d, J=9,77 Гц, 2 H), 2,89- 3,06 (m, 2H), 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 2,60 - 2,70 (m, J=7,78, 7,78 Гц, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,01 (s, 1H), 1,90 (d, J=13,43 Гц, 2H), 1,35 - 1,65 (m, 3 H)

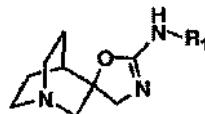
93		1,79	355,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ δ мльн <sup>-1</sup> 8,74 (s, 1 H), 7,62 -7,88 (m, 1 H), 3,83 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 3,63 - 3,76 (m, 2H), 3,58 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,40 - 3,53 (m, 2 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 2,73- 2,90 (m, 2 H), 2,58 - 2,72 (m, J=7,63, 7,63 Гц, 2 H), 2,06 (s, 1H), 1,75 - 1,99 (m, 5 H), 1,43- 1,69 (m, 3 H)
94		1,53	313,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ мльн <sup>-1</sup> 8,63 (1H, d, J=7,02 Гц), 7,55(1 H,s), 7,19-7,23 (1 H, m), 4,27 (1 H, d, J=10,68 Гц), 4,06 (1 H, d, J=10,68 Гц), 3,94(1 H, d, J=14,95 Гц), 3,76 - 3,83(1 H, m), 3,54(1 H,t, J=11,90 Гц), 3,36 -3,48 (3 H, m), 2,64(1 H, d, J=1,83 Гц), 2,56 (3 H, s), 2,34 - 2,42 (1 H, m, J=10,15, 10,15,3,66,3,51 Гц), 2,17(1H, dddd, J=14,19, 9,46,4,58, 4,43 Гц), 1,97-2,11 (2 H, m)
95		0,63	260,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ δ мльн <sup>-1</sup> 9,05(1H,br, s.), 8,34 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, J=2,11, 1,26 Гц), 8,00(1 H, d, J=2,77 Гц), 3,91 (1 H, d, J=9,32 Гц), 3,57 (1 H, d, J=9,57 Гц), 3,31(1 H, dd, J=14,98, 1,64 Гц), 2,65-3,02 (5H, m), 2,10-2,20(1 H,m), 2,05 - 2,09 (1 H, m), 1,63 -1,75 (1H,m), 1,40- 1,60(2 H,m)
96		1,88	338,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ δ мльн <sup>-1</sup> 8,85(s, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 4 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 3,83 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,57 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,46- 3,51 (m, 3 H), 3,00 (s, 2 H), 2,78 (t, J=7,78 Гц, 2 H), 2,67 (t, J=7,78 Гц, 2 H), 1,98-2,03 (m, 1 H), 1,85 - 1,93 (m, 1 H), 1,54- 1,63 (m, J=8,16, 7,82, 7,82, 3,05 Гц, 2 H), 1,43-1,51 (m, 1 H)
97		1,57	313,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ δ мльн <sup>-1</sup> 8,61 (1H, d, J=6,71 Гц), 7,65 (1 H, d, J=7,32 Гц), 7,25 (1 H, t, J=7,02 Гц), 4,32 (1H, d, J=10,99 Гц), 4,11(1 H, d, J=10,68 Гц), 3,98 (1 H, dd, J=14,80, 1,68 Гц), 3,82(1 H, dd, J=14,95, 2,14 Гц), 3,52 -3,61 (1H,m), 3,35- 3,47(3 H, m), 2,66-2,71 (1 H, m), 2,62 (3 H, s), 2,34 - 2,44 (1 H, m), 2,14 -2,24(1 H, m), 1,99 - 2,13 (2 H, m)
98		0,57	350,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ δ мльн <sup>-1</sup> 8,64 (s, 1 H), 3,82 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,57 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,02 (s, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 2,79 (s, 2 H), 2,67 (t, J=7,63 Гц, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,04 (s, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,58 (s, 2 H), 1,49 (d, J=6,71 Гц, 1 H)
99		0,87	290,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мльн <sup>-1</sup> 8,20 (1H, d, J=5,79 Гц), 6,34 (1 H, d, J=5,79 Гц), 3,94 - 4,04 (1H,m), 3,91(3 H, s), 3,55- 3,76(1 H, m), 3,00-3,28 (2 H, m), 2,63 -2,97 (4 H,m), 1,99- 2,21(2 H, m), 1,44- 1,85 (3 H,m)
100		0,91	290,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мльн <sup>-1</sup> 8,39 (1H,s), 6,21(1 H, d, J=6,04 Гц), 3,98 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,89 (3 H, s), 3,67 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,01 -3,24 (2 H, m), 2,65-2,97 (4 H,m), 1,96-2,17(2 H, m), 1,43 - 1,81 (3H, m)
101		1,18	260,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мльн <sup>-1</sup> 8,56 (2 H, d, J=4,78 Гц), 6,94 - 6,99 (1 H, m), 3,98 - 4,04 (1 H, m), 3,78 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,45 -3,52(1 H, m), 3,35(1 H, s), 3,15-3,22 (2 H, m), 3,05-3,12 (2 H, m), 2,22 -2,38 (2 H, m), 1,95- 2,03 (1H,m), 1,80- 1,92(2 H,m)

102		2,19	343,4	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,87(1 H, br, s.), 7,06(1 H, d, J=7,63 Гц), 6,91 (1 H, d, J=7,63 Гц), 3,92(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,66 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2 H, s), 2,72 - 2,85 (2 H, m), 2,64 - 2,70 (2 H,m), 2,51 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 2,07 (1 H, br, s.), 1,91 (1H,br, s.), 1,55-1,65 (2 H,m), 1,44- 1,53(1 H,m)
103		2,48	363,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 8,84(H,br, s.), 7,71 (1 H, d, J=1,83 Гц), 7,18 (1H, s), 3,90(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,64(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,03 (2 H,s), 2,72- 2,85 (2 H,m), 2,66 (2 H, t, J=7,63 Гц), 2,53 (3 H, s), 2,07 (1 H, br, s.), 1,88- 1,96 (1 H, m), 1,55- 1,63 (2 H,m), 1,44-1,53 (1H,m)
104		1,45	381,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,99 (1 H, br, s.), 7,69(1 H, d, J=2,44 Гц), 7,61 (1 H, d, J=8,55 Гц), 7,01 -7,34 (2 H, m), 3,89 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,64(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,03 (2 H, d, J=2,44 Гц), 2,72 - 2,86 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J=7,78 Гц), 2,07(1 H,br, s.), 1,88- 1,96 (1H, m), 1,55 -1,64 (2 H, m), 1,45- 1,53 (1H,m)
105		1,83	355,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 8,57 (s, 1 H), 7,31 (t, J=7,32 Гц, 2 H), 7,20 -7,26 (m, 3 H), 7,08 (s, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,78 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,53 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 2,97 (s, 2 H), 2,70 - 2,78 (m, 2 H), 2,64 (t, J=7,78 Гц, 2 H), 1,99 (s, 1H), 1,81 -1,90 (m, 1H), 1,52- 1,60 (m, 2 H), 1,41- 1,49 (m, J=6,90, 2,90, 2,67, 2,48 Гц, 1 H)
106		0,71	274,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,87(H,br, s.), 8,23 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 3,85 (1 H, d, J=9,32 Гц), 3,51 (1 H, d, J=9,32 Гц), 3,27(1 H, dd, J=14,98, 1,64 Гц), 2,60-2,97 (5 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,06 -2,16 (1H, m, J=13,25, 9,85, 3,46, 3,46, 3,46 Гц), 1,99- 2,05 (1H,m), 1,57- 1,70(1 H, m), 1,36- 1,54 (2 H,m)
107		0,93	338,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,71 (H,br, s.), 8,14 (1H, d, J=1,26 Гц), 8,11 (1 H, d, J=1,26 Гц), 3,92(1 H, d, J=9,32 Гц), 3,58(1 H, d, J=9,57 Гц), 3,32 (1 H, dd, J=14,98, 1,89 Гц), 2,68-3,03 (5H, m), 2,04-2,19 (2 H, m), 1,63- 1,75 (1H, m, J=14,01, 9,85, 4,31, 4,31 Гц), 1,42-1,59 (2 H,m)
108		2,34	375,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 8,58 (s, 1 H), 7,98 (d, J=8,24 Гц, 2H), 7,51 (s, 1 H), 7,45 (d, J=8,54 Гц, 2 H), 3,87 (d, J=10,07 Гц 1 H), 3,62 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,04 (s, 2 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 2,68 (t, J=7,63 Гц, 2 H), 2,07 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,40- 1,68 (m, 3 H)
109		0,73	279,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 8,61 (s, 1 H), 6,54 (d, J=1,01 Гц, 1H), 3,80 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,54 (d, J=9,82 Гц, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 2,70-2,81 (m, 2 H), 2,65 (t, J=7,81 Гц, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,95- 2,05 (m, 1 H), 1,88 (s, 1 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,41- 1,50 (m, 1 H)
110		1,76	321,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 8,24-8,82(m, 1 H), 6,51 (s, 1H), 3,83 (d, J=9,57 Гц, 1 H), 3,57 (d, J=9,32 Гц, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 2,70 - 2,82 (m, 2 H), 2,65 (t, J=7,68 Гц, 2 H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,52-1,61 (m, 2 H), 1,46 (dd, J=9,69, 2,90 Гц, 1 H), 1,24 (s, 9H)

111		1,64	312,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,55 (s, 1 H), 7,13 (d, J=8,56 Гц, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,86 (d, J=8,56 Гц, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,66-3,85 (m, 4 H), 3,45 -3,60 (m, J=10,07 Гц, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 2,57 -2,86 (m, 4 H), 1,98 (s, 1 H), 1,84 (s, 1H), 1,31 - 1,66 (m, 2 H)
112		1,70	359,1	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,83 (ИH,d, J=1,83 Гц), 7,08 (1 H, d, J=8,42 Гц), 6,71 (1H, d, J=8,05 Гц), 3,87 - 3,94 (1 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,65(1 H, d, J=9,88 Гц), 3,04 (2 H, s), 2,61 - 2,85 (4 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,08 (1 H, d, J=2,20 Гц), 1,82 - 1,99 (1 H, m), 1,41 - 1,66 (3 H,m)
113		1,48	298,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 12,09(s, 1H), 8,02 (s, 1 H), 7,63 (d, J=7,32 Гц, 1 H), 7,33 -7,36 (m, 1 H), 7,30 (d, J=5,80 Гц, 1 H), 6,99 (t, J=7,02 Гц, 1 H), 3,82 (d, J=8,24 Гц, 1 H), 3,57 (s, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,67 (s, 2 H), 1,99-2,04 (m, 1 H), 1,93 (s, 1H), 1,58 (s, 2 H), 1,47 (s, 1 H)

Соединения в табл. 3 синтезировали согласно методике примера 21, этапы С-Д, с использованием соответствующего изотиоцианата или амина и рацемической смеси 3-(аминометил)хинукилидин-3-ола, 2 HCl.

Таблица 3

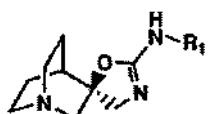


Номер примера	R <sub>1</sub>	ЖХ/МС Вр, удерж, (мин)	Ионная ЖХ/МС [M + H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-ЯМР
114		2,06	344,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 1,02(1H,s), 7,10 (1H, s), 3,67-3,88 (2 H, m), 3,07- 3,30 (2 H, m), 2,80 -3,05 (4 H, m), 2,78 (3 H, s), 2,55 (3 H, s), 2,22 (1 H, br, s.), 2,00(1 H,d, J=12,09 Гц), 1,55- 1,88 (3 H,m)
115		1,19	260,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,70 (1H,dd, J=4,41, 1,39 Гц), 7,51 (1H, dd, J=8,81, 4,53 Гц), 7,15(1 H, d, J=7,81 Гц), 4,03(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,72(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,14 -3,26(1 H, m), 3,03-3,14(1 H, m), 2,85 - 2,99 (2 H, m), 2,69 - 2,84 (2 H, m), 2,00 - 2,26 (2 H, m), 1,51- 1,87 (3 H,m)
116		0,73	290,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 6,99-7,12(2H, m), 3,95-4,02 (4 H,m), 3,68(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,20 (1 H, dd), 3,08(1 H, dd), 2,84- 2,95 (2 H, m), 2,69 - 2,84 (2 H, m), 1,99-2,21 (2 H, m), 1,47- 1,87 (3 H,m)
117				<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,71 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J=5,54 Гц), 6,84 (1 H, br, s.), 4,04 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,73(1 H,d, J=10,32 Гц), 3,17-3,25(1 H, m), 3,04 - 3,13 (1H,m), 2,70-3,00(4 H, m), 2,02-2,18 (2 H, m), 1,51- 1,81 (3 H,m)

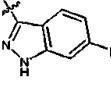
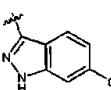
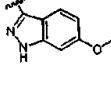
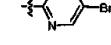
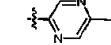
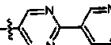
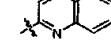
118		0,83	290,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,48 (1H, br, s.), 7,96 (1H, br, s.), 7,71 (1H, s), 3,91 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,87 (3H, s), 3,57 (1H,d, J=9,32 Гц), 3,30 (1H,d, J=14,86 Гц), 2,62 - 3,03 (5H, m), 2,09 - 2,21 (1H, m), 2,08 (1H, br, s.), 1,61 - 1,78 (1H,m), 1,39 - 1,60 (2H,m)
119		0,84	290,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,56 (1H, br, s.), 7,96 (1H,d, J=1,26 Гц), 7,79 (1H, d, J=1,51 Гц), 3,89 (3H, s), 3,85 (1H, s), 3,53 (1H, d, J=9,06 Гц), 3,31 (1H, d, J=14,86 Гц), 2,65 - 3,04 (5H, m), 2,11 - 2,23 (1H, m), J=9,85, 9,85, 6,74, 3,53 Гц), 2,08 (1H, br, s.), 1,62- 1,75 (1H, m), 1,40- 1,61 (2H, m)
120		0,75	290,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,30 (1H, br, s.), 7,58 (1H,d, J=3,02 Гц), 7,52 (1H, d, J=3,02 Гц), 3,92 (3H, s), 3,88 (1H,d, J=9,32 Гц), 3,54 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,28 (1H, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,63 - 2,96 (5H, m), 2,07 - 2,22 (1H, m), 2,02 (1H, br, s.), 1,57- 1,71 (1H, m), 1,33 - 1,55 (2H,m)
121		1,15	316,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,65 (1H, d, J=3,02 Гц), 6,82 (1H, br, s.), 4,02 (1H,dd, J=10,32, 3,02 Гц), 3,71 (1H, dd, J=10,32, 3,02 Гц), 2,98-3,26 (2H, m), 2,66 -2,96 (4H,m), 1,97- 2,18(2 H, m), 1,48 -1,86 (3H, m), 1,29 (9H, s)
122		1,73	309,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,99 (1H,s), 7,90 (1H, d, J=8,31 Гц), 7,70 (1H, d, J=8,31 Гц), 7,57 (1H, t, J=7,55 Гц), 7,39 (1H, t, J=7,55 Гц), 7,30 (1H, br, s.), 3,94 (1H, d, J=9,82 Гц), 3,63 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,14-3,24 (1H,m), 3,00-3,10 (1H, m), 2,68 - 2,98 (4 H, m), 2,01 - 2,24 (2H, m), 1,45-1,87 (3 H,m)
123		0,79	288,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 6,51 (1H, br, s.), 4,03 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,71 (1H,d, J=10,32 Гц), 3,12-3,24 (1H, m), 3,01- 3,12 (1H,m), 2,72-3,00 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,98 -2,20 (2H, m), 1,51 - 1,87 (3 H,m)
124		0,72	274,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,42 (1H, d, J=9,07 Гц), 7,07 (1H, d, J=8,06 Гц), 4,02 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,71 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,15-3,25 (1H, m), 3,04-3,14 (1H,m), 2,69-2,98 (4 H, m), 2,55 (3 H, s), 1,99 -2,21 (2H, m), 1,47- 1,89 (3 H,m)

Соединения в табл. 3 синтезировали согласно методике примера 21, этапы С-Д, с использованием соответствующего изотиоцианата или амина и (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ола, 2 HCl.

Таблица 3



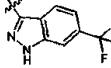
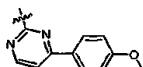
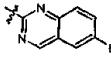
Номер примера	R <sub>1</sub>	ЖХ/МС Вр, удерж., (мин)	Ионная ЖХ/МС [M + H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-ЯМР
125		2,06	329,11	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,37 (d, J=7,32 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=2,75 Гц, 1 H), 6,65-6,75 (m, 1 H), 4,01 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,86-3,95 (m, 3H), 3,70 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,26 (d, J=14,95 Гц, 2 H), 3,12 (d, J=14,95 Гц, 1 H), 2,96 (t, J=7,32 Гц, 2 H), 2,76 - 2,89 (m, 2 H), 2,06 - 2,26 (m, 2H), 1,58- 1,86 (m, 3 H)
126		0,56	260,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,52 (2 H, d, J=4,78 Гц), 6,83 (1H,t, J=4,78 Гц), 3,94-4,10 (2 H,m), 3,87(1 H,d, J=14,60 Гц), 3,62 (1 H, dd, J=14,48, 1,89 Гц), 3,41 - 3,56 (1 H, m), 3,29 (2 H, t, J=8,44 Гц), 3,04-3,18(1 H,m), 2,27 - 2,50 (2 H,m), 1,88-2,06(2 H,m), 1,71 - 1,87(1 H, m)
127		0,88	294,20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,58(1H, br, s.), 8,18 (1H, s), 7,97(1 H, s), 3,93(1 H, d, J=9,32 Гц), 3,58(1 H, d, J=9,57 Гц), 3,28(1 H, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,64 - 2,98 (5 H, m), 2,02 - 2,15 (2 H, m), 1,60-1,73 (1H,m), 1,38-1,56 (2 H,m)
128		0,86	294,20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,72(1H,br, s.), 8,12 (1 H, d, J=0,76 Гц), 8,06 (1 H, d, J=1,26 Гц), 3,93(1 H, d, J=9,32 Гц), 3,59 (1 H, d, J=9,32 Гц), 3,32(1 H, dd, J=14,98,1,38 Гц), 2,68- 3,02 (5 H, m), 2,05 - 2,21 (2 H, m), 1,64-1,76(1 H,m), 1,42-1,59 (2 H,m), M.P., 185-8 °C
129		2,04	385,28	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>D</i> <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,48 (s, 1 H), 7,58 (d, J=8,24 Гц, 2 H), 6,98 (d, J=8,55 Гц, 2H), 3,73 -3,87 (m, 4 H), 3,56 (d, J=9,16 Гц, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 2,72 - 2,87 (m, 2 H), 2,61-2,72 (m, J=7,63, 7,63 Гц, 2 H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (s, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 1,37- 1,70 (m, 3 H)
130		1,10	368,20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,97 (1 H, br, s.), 7,67 (1 H, s), 3,94 (3 H,s), 3,89(1 H, d, J=9,57 Гц), 3,55(1 H, d, J=9,57 Гц), 3,28(1 H, dd, J=14,86, 1,76 Гц), 2,63 - 2,95 (5H, m), 2,08- 2,19(1 H,m), 1,99-2,06 (1H,m), 1,60-1,70(1 H,m, 7=14,01,9,85, 4,31, 4,31 Гц), 1,35-1,55(2 H, m)
131		1,19	336,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,06 (1 H, br, s.), 8,52 (1 H, d, 7=1,51 Гц), 8,44(1 H, d, 7=1,26 Гц), 7,89-7,93 (2 H, m), 7,40 - 7,47 (2 H, m), 7,33 -7,39 (1 H,m), 3,94(1 H,d, 7=9,32 Гц), 3,60 (1 H, d, 7=9,32 Гц), 3,34(1 H, dd, 7=14,86, 1,76 Гц), 2,69-3,05 (5H,m), 2,07-2,12(1 H,m), 1,65-1,76 (1H,m), 1,44- 1,60 (2 H, m)
132		1,35	332,23	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>D</i> <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 12,40(s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,30 (d, 7=8,24 Гц, 1 H), 7,22 (t, 7=7,78 Гц, 2 H), 6,97 (d, 7=7,02 Гц, 1 H), 3,79 (d, 7=6,71 Гц, 1H), 3,53 (s, 1 H), 3,18 (d, 7=4,58 Гц, 3 H), 3,00 (s, 2 H), 2,79 (d, 7=2,14 Гц, 2 H), 2,74 (s, 1 H), 2,66 (d, 7=7,93 Гц, 3 H), 1,96-2,04 (m, 2 H), 1,91 (s, 1 H), 1,59 (s, 3H), 1,46 (s, 1 H)

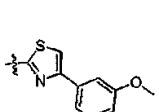
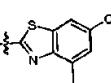
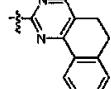
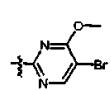
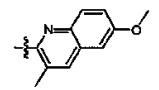
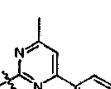
133		1,94	378,16	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- δ>6) δ млн <sup>-1</sup> 12,22 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,58 (d, J=8,24 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,08- 7,14 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,56 (d, J=9,16 Гц, 1 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 2,73 - 2,82 (m, 2 H), 2,67 (t, J=7,48 Гц, 2 H), 2,00 -2,05 (m, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 1,54- 1,63 (m, 2 H), 1,45 (s, 1 H)
134		1,86	332,16	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- D6) δ млн <sup>-1</sup> 12,22 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,63 (d, J=8,55 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,00 (d, J=7,93 Гц, 1 H), 3,82 (d, J=9,46 Гц, 1 H), 3,56 (d, J=9,16 Гц, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 2,67 (t, J=7,32 Гц, 2 H), 2,02 (s, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 1,58 (s, 2 H), 1,45 (s, 1 H)
135		1,51	328,28	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- D6) δ млн <sup>-1</sup> 11,88 (s, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,48 (d, J=8,55 Гц, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 6,62 (dd, J=8,70, 1,68 Гц, 2 H), 3,77-3,83 (m, 7H), 3,55 (d, J=8,85 Гц, 2 H), 2,97 - 3,05 (m, 4 H), 2,80 (s, 3 H), 2,65 - 2,72 (m, 4 H), 1,98 - 2,04 (m, 3 H), 1,92 (s, 2 H), 1,60 (d, J=2,14 Гц, 2 H), 1,59 (s, 2 H), 1,47 (s, 2 H)
136		0,91	338,20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,69 (1 H, br, s.), 8,12(1 H, d, J=1,51 Гц), 8,08 (1 H, d, J=1,26 Гц), 3,91(1 H, d, J=9,57 Гц), 3,57 (1 H, d, J=9,32 Гц), 3,29(1 H, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,62 -3,01 (5H, m), 2,01 -2,18 (2 H,m), 1,61 - 1,76(1 H,m), 1,39- 1,59 (2 H,m)
137		0,77	274,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,92 (1 H, br, s.), 8,27 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 3,90 (1 H, d, J=9,32 Гц), 3,56(1 H, d, J=9,32 Гц), 3,32(1 H, dd, J=14,86, 1,76 Гц), 2,67 - 3,02 (5 H, m), 2,42 (3 H, s), 2,10- 2,21 (1H,m, J=13,17, 9,84, 3,49, 3,49, 3,49 Гц), 2,04- 2,10(1 H,m), 1,64- 1,74(1 H, m), 1,39- 1,59 (2 H,m)
138		0,84	337,40	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-D <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,39 (1H, s), 8,57-8,73 (2 H,m), 8,52(1 H,d, J=5,79 Гц), 7,56(1 H, dd, J=8,06, 5,04 Гц), 6,54 - 7,00 (1 H, m), 4,11(1 H,d, J=10,32 Гц), 3,79(1 H,d, J=10,58 Гц), 3,02-3,29 (2 H,m), 2,72 -3,02 (4 H,m), 2,01 -2,25(2 H,m), 1,47- 1,89 (3 H,m)
139		1,15	309,30	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD- d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,07 (1 H, d, J=8,85 Гц), 7,88(1 H,d, J=8,24 Гц), 7,75 (1H,d, J=7,93 Гц), 7,56 - 7,66 (1 H,m), 7,39(1 H,t, J=7,48 Гц), 7,06 (1 H, d, J=8,85 Гц), 4,09 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,78 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,27 (1 H, d, J=14,95 Гц), 3,06 -3,18(1 H,m), 2,93 - 3,01 (2 H, m), 2,75-2,93 (2 H, m), 2,07 - 2,29 (2 H, m), 1,57 -1,88 (3 H, m)

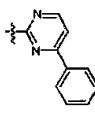
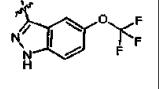
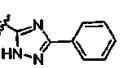
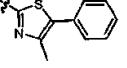
140		1,26	327,30	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,05 (1 H, d, J=8,85 Гц), 7,92 (1 H, dd, J=9,00, 5,34 Гц), 7,35 - 7,49 (2 H, m), 7,08 (1 H, d, J=8,24 Гц), 4,09 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,78(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,22-3,30 (1H,m), 3,09-3,18(1 H,m), 2,91 -3,04 (2 H,m), 2,71 -2,91 (2 H, m), 2,06 - 2,30 (2 H, m), 1,56-1,90 (3 H,m)
141		0,80	339,40	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-D <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,58 (2 H, s), 3,99(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,69(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,16-3,24(1 H,m), 3,03-3,12(1 H,m), 2,85 - 2,95 (2 H, m), 2,70 -2,85 (2 H,m), 1,96 - 2,21 (2 H,m), 1,42 - 1,87 (3 H, m)
142		0,80	294,40	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 8,54 (1H,d, J=1,01 Гц), 6,83(1 H,br,s.), 4,04(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,73(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,04 - 3,25 (2 H, m), 2,69 - 2,97 (4 H, m), 1,96-2,18 (2 H,m), 1,43-1,84 (3 H,m)
143		1,60	330,28	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D>6)δ млн <sup>-1</sup> 11,95(s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 3,66 (s, 1H), 3,39 (d, J=7,02 Гц, 1H), 3,04 (s, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 2,84 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,02 (s, 1 H), 1,92 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,51 (s, 1H)
144		1,00	326,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 8,47 (1 H, s), 7,30 -7,79 (1H,m), 6,28(1 H,br, s.), 4,02 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,71(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,16-3,25(1 H,m), 3,04-3,13 (1 H,m), 2,85-2,99 (2 H, m), 2,70 - 2,86 (2 H, m), 1,94-2,20 (2 H, m), 1,49 - 1,84 (3 H, m), M.P, 185-90 °C
145		1,16	344,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-D <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 7,06(1H,s), 3,96(1 H, d, J=9,82 Гц), 3,65(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,18 -3,26(1 H,m), 3,05-3,13(1 H,m), 2,87-2,98 (2 H, m), 2,70 - 2,86 (5 H, m), 2,57 (3 H, s), 2,03 - 2,20 (2 H,m), 1,51 -1,85 (3 H,m)
146		1,20	309,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 8,46 (1 H, d, J=8,31 Гц), 8,06 (1 H, d, J=6,04 Гц), 7,58-7,78 (2 H,m), 7,51(1 H, td, J=7,68, 1,26 Гц), 7,25(1 H, d, J=6,04 Гц), 3,99(1 H, d, J=9,82 Гц), 3,67 (1 H, d, J=9,82 Гц), 3,23(1 H, s), 3,04 - 3,13 (1H,m), 2,89-2,99(2 H,m), 2,71 -2,88 (2 H, m), 2,04 - 2,27 (2 H, m), 1,46-1,85 (3 H,m)
147		0,98	310,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-D <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 8,72(1H, s), 8,46(1 H, d, J=7,81 Гц), 7,72 - 7,88 (2 H, m), 7,56 (1 H, ddd, J=8,25, 6,86, 1,26 Гц), 4,11 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,80(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,09-3,17(1 H, m), 2,97 (2 H, t, J=7,43 Гц), 2,76 - 2,89 (2 H, m), 2,04 -2,26 (2 H,m), 1,50-1,87(3 H,m)

148		0,81	285,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,64 (IH,d, J=1,26 Гц), 8,28(1 H,d, J=1,26 Гц), 4,19 (IH,d, J=10,83 Гц), 3,97(1 H,d, J=11,08 Гц), 3,86(1 H, dd, J=14,60, 1,51 Гц), 3,72(1 H,dd, J=14,86, 2,52 Гц), 3,44-3,56(1 H,m), 3,31 - 3,43 (3 H,m), 2,49-2,58 (1 H, m), 2,28 - 2,42 (1 H, m, J=13,53, 10,07,3,56,3,56, 3,27 Гц), 1,91 -2,18 (3 H,m), 1,49-1,85 (3 H,m)
149		0,73	290,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,28 (2 H, s), 3,95(1 H, d, J=9,82 Гц), 3,86 (3 H, s), 3,65(1 H, d, J=9,82 Гц), 3,15 - 3,24 (IH,m), 3,03 -3,11(1 H, m), 2,68 - 2,96 (4 H, m), 1,97-2,19 (2 H,m), 1,49-1,85 (3 H,m)
150		0,90	320,40	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 5,87(IH,br, s.), 3,99(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,92 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,67 (IH,d, J=10,32 Гц), 3,14-3,22(1 H, m), 3,01- 3,10 (1 H, m), 2,70 - 2,94 (4 H, m), 1,98 -2,16 (2 H, m), 1,51 -1,82 (3 H,m)
151		1,15	366,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,74 (2 H, s), 7,53 (2 H, d, J=8,81 Гц), 7,02 (2 H, d, J=8,81 Гц), 4,01(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,81 (3 H, s), 3,71(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,26 (IH,s), 3,08 -3,18(1 H, m), 2,73 -3,03 (4 H, m), 2,16 (2H,br, s.), 1,51 -1,90 (3 H, m)
152		1,27	350,40	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,78 (2 H, s), 7,27 -7,47 (3 H,m), 7,20(1 H,d, J=7,30 Гц), 4,02 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,71(IH,d, J=10,07 Гц), 3,24 (1 H, d, J=15,11 Гц), 3,03 -3,14(1H, m), 2,70 - 3,00 (4 H, m), 2,40 (3 H, s), 2,03 - 2,22 (2 H, m), 1,53-1,84 (3 H,m)
153		2,13	362,28	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 8,37(IH,s), 8,24(1 H, dd, J=7,55, 1,51 Гц), 7,88 (1 H, s), 7,19-7,44 (3 H,m), 4,02 (IH,d, J=10,07 Гц), 3,71 (IH,d, J=10,07 Гц), 3,24(1 H, d, J=16,87 Гц), 3,05-3,12(1 H,m), 2,70- 2,99 (8 H, m), 2,05 - 2,21 (2 H, m), 1,48 -1,84 (3 H,m)
154		0,57	339,10	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,07 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,47-7,71 (m, 1 H), 7,13 -7,34(m, 1 H), 3,91 - 4,06(m, 1 H), 3,56-3,73 (m, 1 H), 3,14 -3,24(m, 1H), 3,02- 3,14 (m, 1H), 2,73-3,01 (m, 4 H), 1,98 -2,21 (m, 2 H), 1,58-1,85 (m, 3H)
155		0,64	339,04	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,45 - 7,58 (m, 1 H), 7,04-7,16 (m, 1 H), 6,90 (d, J=7,32 Гц, 1H), 3,95- 4,09 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,07-3,17 (m, 1 H), 2,76 - 3,05 (m, 4 H), 2,04 - 2,22 (m, 2 H), 1,50 -1,89(m, 3 H)

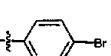
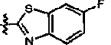
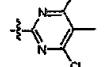
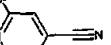
156		1,47	388,40	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,96 - 8,03 (1 H, m), 7,88-7,95 (1H,m), 7,75-7,84 (1 H, m), 7,61-7,73(1 H, m), 7,06 (1 H, d, J=8,55 Гц), 4,01 -4,11(1 H.m), 3,69-3,82(1 H,m), 3,20-3,29(1 H, m), 3,09 -3,19(1 H, m), 2,76 -3,02 (4 H.m), 2,09-2,23 (2 H, m), 1,58 -1,87 (3 H, m)
157		1,33	323,50	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,99 (1H,d, J=8,55 Гц), 7,77(1 H,d, J=8,55 Гц), 7,41-7,57 (2 H,m), 7,02(1 H, d, J=8,55 Гц), 4,08 (1H, d, J=9,77 Гц), 3,76 (1 H, d, J=9,77 Гц), 3,26 (1 H, d, J=14,95 Гц), 3,08 -3,17(1 H, m), 2,78 -3,02 (4 H, m), 2,49 (3H, s), 2,08-2,31(2 H,m), 1,54 -1,89 (3 H,m)
158		1,19	316,16	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 12,36 (s, 1 H), 7,98 (s, 1H), 7,19-7,27 (m, 1 H), 7,15 (d, J=8,24 Гц, 1 H), 6,64 -6,71(m, 1H), 3,80 (d, J=7,63 Гц, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 2,66 (s, 2H), 2,01(s, 1 H), 1,93 (s, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,46 (s, 1H)
159		1,40	316,16	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 12,20 (s, 1 H), 7,98 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,55, 3,36 Гц, 1 H), 7,32 (d, J=8,55 Гц, 1 H), 7,18 (t, J=8,85 Гц, 1 H), 3,81 (d, J=8,85 Гц, 1 H), 3,55 (d, J=8,55 Гц, 1 H), 2,97 -3,05 (m, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,68 (t, J=7,32 Гц, 3 H), 2,02 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,59 (d, J=6,41 Гц, 2 H), 1,47 (d, J=8,85 Гц, 1 H)
160		0,83	260,27	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,89 (1 H, br, s.), 8,80 (1 H, d, J=5,79 Гц), 7,53(1 H, br, s.), 3,91(1 H,d, J=10,83 Гц), 3,60(1 H, d, J=10,83 Гц), 3,16-3,25(1 H,m), 3,02 - 3,12 (1H,m), 2,68-2,99 (4 H,m), 1,94 -2,17 (2 H, m), 1,53-1,83 (3 H,m)
161		1,55	328,21	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,35(1H, s), 4,01(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,70 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,20 - 3,27 (1 H,m), 3,05-3,13(1 H,m), 2,69 - 2,99 (4 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 2,01 -2,22 (2 H,m), 1,51 - 1,83 (3 H,m)
162		1,85	354,25	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 11,75 - 12,09 (m, J=14,95 Гц, 1 H), 7,62 (d, J=7,93 Гц, 2 H), 7,38 - 7,54 (m, J=10,99 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=6,71 Гц, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 3,76-3,83 (m, 4 H), 3,74 (s, 1 H), 3,38 (d, J=2,75 Гц, 1 H), 2,98 (s, 1 H), 2,82 (s, 2 H), 2,62-2,71 (m, 2 H), 2,00 (s, 1 H), 1,92 (s, 1H), 1,58 (s, 2 H), 1,50 (s, 1H)
163		2,09	366,17	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 12,54 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,52 -7,60 (m, 2 H), 3,82 (s, 1 H), 3,58 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,78 (s, 2 H), 2,64 - 2,70 (m, 2 H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,58 (s, 2 H), 1,47 (s, 1H)

164		2,12	366,17	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 12,54 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,85 (d, J=8,24 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,26 (d, J=8,24 Гц, 1 H), 3,83 (d, J=9,46 Гц, 1 H), 3,57 (d, J=8,85 Гц, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,67 (t, J=7,48 Гц, 2 H), 2,03 (d, J=2,44 Гц, 1 H), 1,92 (s, 1 H), 1,59 (d, J=5,80 Гц, 2 H), 1,46 (s, 1 H)
165		1,24	298,16	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 12,07 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,63 (d, J=7,63 Гц, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 6,99 (t, J=7,32 Гц, 1 H), 3,82 (d, J=9,46 Гц, 1 H), 3,56 (d, J=8,85 Гц, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,67 (t, J=6,87 Гц, 2 H), 2,02 (d, J=2,75 Гц, 1 H), 1,93 (s, 1 H), 1,58 (s, 2 H), 1,47 (s, 1 H)
166		1,16	366,30	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,53 (1H,d, J=5,19 Гц), 8,02-8,15 (2 H,m), 7,39 (1H,d, J=5,19 Гц), 7,01-7,11 (2 H, m), 4,06(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,89 (3 H, s), 3,74 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,28 (1H,d, J=14,95 Гц), 3,13 (1H,d, J=14,95 Гц), 2,73 - 3,02 (4 H, m), 2,07-2,25 (2 H,m), 1,54- 1,86 (3 H, m)
167		1,25	344,40	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,48 (1 H, s), 4,05 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,74(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,26(1 H, s), 3,14(1 H, d, J=14,65 Гц), 2,76 - 3,02 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,09 - 2,23 (2 H,m), 1,57 -1,89 (3 H, m)
168		1,73	390,20	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,27(1H,s), 8,14(1 H, d, J=2,14 Гц), 7,93(1 H, dd, J=8,85, 1,83 Гц), 7,78(1 H,d, J=8,85 Гц), 4,11(1H, d, J=10,07 Гц), 3,80 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,28 (1 H, s), 3,15(1 H, d, J=14,95 Гц), 2,78 - 3,02 (4 H, m), 2,05-2,25 (2 H,m), 1,52- 1,88 (3 H, m)
169		0,71	260,40	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,73(1H,s), 8,59(2 H,br, s.), 3,86(1 H,d, J=9,77 Гц), 3,56(1 H,d, J=9,77 Гц), 3,18-3,26(1 H,m), 3,05-3,12 (1 H,m), 2,72-2,99 (4 H, m), 2,17(1 H,br,s.), 2,01(1 H,br, s.), 1,54-1,86 (3 H,m)
170		0,78	290,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,57 (1 H, br, s.), 7,97 (1 H, d, J=1,51 Гц), 7,80(1 H, d, J=1,26 Гц), 3,90 (3 H, s), 3,87 (1 H,d, J=9,06 Гц), 3,54(1 H, d, J=9,06 Гц), 3,32(1 H, dd, J=14,86, 1,76 Гц), 2,69 - 3,04 (5H, m), 2,13 -2,23(1H,m), 2,06-2,1 1(H,m), 1,63-1,76 (1H,m), 1,41-1,61 (2 H, m)
171		1,06	368,40	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 3,99(1H, d, J=10,07 Гц), 3,68 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,15 - 3,24(1 H, m), 3,02-3,10(1 H,m), 2,68-2,96 (4 H, m), 2,53 (6 H, s), 2,02-2,19 (2 H,m), 1,46 -1,83 (3 H,m)
172		0,89	304,25	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 6,22(1H,s), 3,99(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,89 (3 H, s), 3,67(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,15- 3,25(1 H,m), 3,00-3,11 (1H,m), 2,67 - 2,97 (4 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,00-2,19(2 H,m), 1,42 -1,83 (3 H, m)

173		1,07	371,17	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,57 (s, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 6 H), 7,31 (t, J=7,93 Гц, 2 H), 6,87 (dd, J=8,24, 2,44 Гц, 2 H), 3,87 (d, J=9,77 Гц, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 3,61 (d, J=9,77 Гц, 2 H), 3,03 (s, 4 H), 2,75 - 2,84 (m, 4 H), 2,68 (t, J=7,63 Гц, 4 H), 2,06 (s, 2 H), 1,93 (s, 2 H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,50 (dd, J=9,46, 2,44 Гц, 2 H)
174		1,32	363,44	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,73 - 8,93 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 3,91 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,66 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 3,05 (s, 2 H), 2,74 - 2,89 (m, 1 H), 2,68 (t, J=7,63 Гц, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,09 (br, s., 2 H), 1,83-1,98 (m, 1H), 1,42-1,69 (m, 2H)
175		0,40	274,26	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,36 (1 H, d, J=5,04 Гц), 6,82(1 H,d, J=5,04 Гц), 3,98 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,67(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,17-3,25(1 H,m), 3,03-3,10 (1 H,m), 2,70-2,96 (4 H, m), 2,41 (3 H, s), 1,98-2,22(2 H,m), 1,44 -1,87 (3 H, m)
176		0,72	288,25	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-J <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 6,72(1H,s), 3,98(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,67(1 H, d, J=9,82 Гц), 3,18-3,24(1 H,m), 3,02-3,12(1 H,m), 2,65 - 2,96 (4 H, m), 2,36 (6 H, s), 2,02-2,21 (2 H, m), 1,45-1,83 (3 H,m)
177		2,13	362,28	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,37 (1 H, s), 8,24 (1 H, dd, J=7,55, 1,51 Гц), 7,88 (1H, s), 7,19-7,44 (3 H,m), 4,02(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,71 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,24(1 H,d, J=16,87 Гц), 3,05-3,12(1 H,m), 2,70-2,99 (8 H, m), 2,05 - 2,21 (2 H, m), 1,48- 1,84 (3 H,m)
178		1,31	370,18	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 8,32(1H, s), 3,94-4,03 (4 H,m), 3,68(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,15 - 3,26(1 H, m), 3,01 - 3,12(1 H, m), 2,68-2,96 (4 H, m), 2,01-2,16 (2 H, m), 1,51 - 1,84 (3 H,m)
179		1,87	353,28	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD-J <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 7,83(1H, s), 7,63-7,76 (1H,m), 7,19(1 H,dd, J=9,00, 2,90 Гц), 7,09 (1 H, d, J=2,75 Гц), 3,93 - 4,02 (1 H,m), 3,84 - 3,93 (3 H, m), 3,69 (1 H, d, J=9,77 Гц), 3,26 (1 H, d, J=14,65 Гц), 3,11(1 H, d, J=14,95 Гц), 2,70-3,01 (4 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,06 - 2,27 (2 H,m), 1,57-1,85 (3 H,m)
180		1,94	350,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 7,91 -8,15 (2 H,m), 7,38 - 7,53 (3 H,m), 7,31(1 H, s), 4,02 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,70 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,17-3,26(1 H,m), 3,02-3,14 (1 H,m), 2,66-2,98 (4 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,03 - 2,20 (2 H,m), 1,49 -1,83 (3 H, m)

181		1,17	336,40	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,55 (1H,d, J=5,29 Гц), 8,08 (2H, dd, J=6,67, 2,90 Гц), 7,44 - 7,53 (3 H, m), 7,40 (1H,d, J=5,29 Гц), 4,01 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,70(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,20-3,28 (1H, m), 3,04-3,14(1 H,m), 2,67 - 2,99 (4 H, m), 2,05 -2,24 (2 H,m), 1,49-1,85 (3 H, m)
182		0,42	289,22	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 4,02(1H, d, J=10,32 Гц), 3,71(1 H,d, J=10,32 Гц), 3,23 (1 H, d, J=15,36 Гц), 3,03 - 3,13(1H, m), 2,69 - 2,98 (4 H, m), 2,54 (3H, s), 2,48 (3 H, s), 2,01 - 2,21 (2 H,m), 1,41-1,85 (3 H, m)
183		1,19	382,19	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 12,37 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,45 (d, J=9,16 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,85 Гц, 1H), 3,82 (d, J=9,16 Гц, 1H), 3,57 (d, J=9,46 Гц, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 2,78 (s, 2H), 2,67 (t, J=7,48 Гц, 2H), 1,96-2,04 (m, 1 H), 1,91 (d, J=8,85 Гц, 1 H), 1,55 -1,63(m, 2H), 1,47 (d, J=7,02 Гц, 1 H)
184		0,75	274,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,08(1 H,br, s.), 8,12 (1H, s), 7,85(1 H, s), 3,89(1 H, d, J=9,32 Гц), 3,55(1 H, d, J=9,32 Гц), 3,28(1 H, dd, J=14,86, 1,26 Гц), 2,62 - 2,97 (5 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,06 - 2,17(1 H,m, J=13,13, 9,82, 3,53,3,38, 3,38 Гц), 2,04(1 H, br, s.), 1,59-1,73(1 H,m), 1,37- 1,57 (2 H,m)
185		0,75	274,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,29(1H,br, s.), 7,90 (2 H, br, s.), 3,90 (1 H, d, J=9,32 Гц), 3,55 (1 H, d, J=9,06 Гц), 3,35 (1 H, d, J=14,86 Гц), 2,65 - 3,08 (5 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,12-2,27(1 H,m), 2,08(1 H,br, s.), 1,62 -1,77 (1H,m), 1,38-1,61 (2 H, m)
186		0,79	288,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 9,16(1H,br, s.), 7,78 (1H, s), 3,88(1 H,d, J=9,06 Гц), 3,53(1 H,d, J=9,32 Гц), 3,34(1 H, dd, J=14,86, 2,01 Гц), 2,64 - 3,07 (5 H, m), 2,55 (3H, s), 2,38 (3 H, s), 2,14-2,25 (1H,m), 2,04-2,11 (1H, m), 1,68(1 H,dd, J=13,94, 9,66, 4,53, 4,34 Гц), 1,41 -1,61 (2 H,m)
187		0,58	293,06	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 3,73-3,87(m, 1 H), 3,47-3,58 (m, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 2,71 - 2,85 (m, 2 H), 2,65 (t, J=7,78 Гц, 2H), 2,18 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,00 (br, s., 1 H), 1,80 - 1,96 (m, 1H), 1,57 (dd, J=8,24, 2,75 Гц, 3 H)
188		0,86	325,20	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,07 (d, J=7,32 Гц, 2 H), 7,42 (d, J=7,63 Гц, 3 H), 3,87 (s, 1H), 3,55 -3,70 (m, 1 H), 3,02 (s, 2 H), 2,72 - 2,88 (m, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,81 - 1,97 (m, 1H), 1,40 - 1,68 (m, 3 H)
189		1,04	355,24	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,36 - 7,47 (m, 3 H), 7,24 - 7,34 (m, 2 H), 3,84 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 3,58 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,01 (s, 2 H), 2,71-2,87 (m, 2 H), 2,66 (t, J=7,63 Гц, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,04 (br,s., 1H), 1,83-1,98 (m, 1 H), 1,43- 1,64 (m, 3 H)

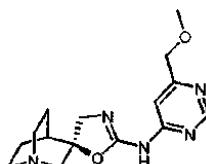
190		0,26	262,11	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 7,43 (br, s., 1 H), 5,56-5,76 (m, 1 H), 3,58-3,83 (m, 4 H), 3,37 - 3,52 (m, 1 H), 2,94 (s, 2 H), 2,68 - 2,88 (m, 2 H), 2,60 - 2,68 (m, 2 H), 1,94 (br, s., 2 H), 1,37-1,65 (m, 3 H)
191		1,65	350,30	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мпн <sup>-1</sup> 8,43 (1 H, s), 7,58 (2 H, dd, J=7,55, 1,76 Гц), 7,39 - 7,52 (3 H,m), 3,96 (1 H,d, J=10,07 Гц), 3,66 (1 H, d, J=9,82 Гц), 3,25 (1 H, d, J=16,12 Гц), 3,05 - 3,14 (1 H, m), 2,88 - 2,98 (2 H, m), 2,68 - 2,87 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,03-2,17 (2 H,m), 1,45-1,84 (3 H,m)
192		1,02	337,28	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мпн <sup>-1</sup> 8,64 (2 H, d, J=5,29 Гц), 8,40 (1 H,d, J=7,81 Гц), 7,86 - 7,97 (1 H,m), 7,80 (1 H,d, J=5,04 Гц), 7,47 (1 H, dd, J=6,55, 5,04 Гц), 4,03 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,74 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,29 (1 H, d, J=1,51 Гц), 3,12 - 3,22 (1 H, m), 2,99 (2 H, t, J=7,68 Гц), 2,78 - 2,92 (2 H, m), 2,03 - 2,26 (2 H,m), 1,45- 1,88 (3 H, m)
193		H.O.	H.O.	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мпн <sup>-1</sup> 8,69 (1 H, s), 7,61-7,78 (2 H, m), 7,34 - 7,56 (3 H, m), 3,99 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,68 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,15 - 3,25 (1H,m), 3,02-3,11 (1H,m), 2,92 (2 H,t, J=7,55 Гц), 2,69 - 2,86 (2 H, m), 2,01 - 2,20 (2 H, m), 1,47 -1,81 (3 H,m)
194		H.O.	H.O.	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мпн <sup>-1</sup> 9,24 (1 H, d, J=1,51 Гц), 8,60 -8,68 (2 H,m), 8,53 (1 H, dt, J=7,99, 1,92 Гц), 7,40-7,64 (2 H,m), 4,05 (1 H,d, J=10,32 Гц), 3,76 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,33 - 3,40 (1 H,m), 3,17 - 3,26 (1 H, m), 2,82 -3,09 (4 H, m), 2,09-2,31 (2 H, m), 1,55-1,91 (3 H,m)
195		1,41	403,36	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мпн <sup>-1</sup> 8,65 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,25-7,47 (5 H,m), 4,04 (1 H,d, J=10,32 Гц), 3,73 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,17-3,27 (1 H,m), 3,04 - 3,13 (1H,m), 2,63-3,00 (4 H, m), 2,00 - 2,22 (2 H, m), 1,48-1,87 (3 H,m)
196		1,69	364,36	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мпн <sup>-1</sup> 8,33 (1 H, s), 8,16 (1 H, dd, J=7,81, 1,51 Гц), 7,30-7,44 (1 H,m), 7,08 (1 H,t, J=7,55 Гц), 6,95 (1 H, d, J=8,31 Гц), 5,16 (2 H, s), 4,02 (1 H, d, J=9,82 Гц), 3,71 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,18-3,26 (1 H,m), 3,04-3,13 (1 H,m), 2,93 (2 H, t, J=7,68 Гц), 2,71 - 2,86 (2 H,m), 2,01-2,23 (2 H, m), 1,50 -1,83 (3 H,m)
197		0,53	277,13	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,76 (s, 1 H), 8,15 (d, J=2,44 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,79 (s, 1 H), 3,54 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 2,92-3,00 (m, 3 H), 2,70-2,80 (m, 3 H), 2,66 (t, J=7,78 Гц, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,53-1,61 (m, 3H), 1,41 -1,49(m, 1H)

198		0,77	337,07	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 8,26 (br, s, 1 H), 7,76 (br, s, 1 H), 6,75 (br, s, 1 H), 3,81 (br, s, 1 H), 3,56(d, J=9,46 Гц, 1H), 2,85-3,10 (m, 2 H), 2,56 - 2,85 (m, 4 H), 1,97 (br, s, 2H), 1,36-1,67 (m, 3 H)
199		0,16	289,19	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 7,90 (d, J=6,10 Гц, 1 H), 6,74 - 7,00 (m, 2 H), 3,93 - 4,09 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,61 -3,71(m, 1H), 3,14- 3,25 (m, 1H), 3,06 (d,J=1,83 Гц, 1 H), 2,69 - 2,99 (m, 3 H), 2,07 (br, s, 2H), 1,74 (d, J=8,24 Гц, 3 H), 1,18 (d, J=6,41 Гц, 1 H)
200		0,82	332,97	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ млн <sup>-1</sup> 7,71 (dd, J=8,78, 2,76 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J=8,91, 4,89 Гц, 1H), 7,17 (td, J=9,03, 2,76 Гц, 1 H), 3,89 (d, J=10,04 Гц, 1 H), 3,64 (d, J=10,04 Гц, 1 H), 2,97-3,13 (m, 2 H), 2,75- 2,88 (m, 2 H), 2,67 (t, J=7,65 Гц, 2 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 1,81 - 1,98 (m, 1H), 1,36- 1,69 (m, 3 H)
201		1,16	314,35	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,20 (1 H, s), 3,96(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,65(1 H, d, J=9,82 Гц), 3,20 (1 H, d), 3,06 (1H, d), 2,91 (2 H,t, J=7,43 Гц), 2,71 - 2,84 (4 H, m), 2,66 (2 H, t, J=6,04 Гц), 1,98 - 2,21 (2H,m), 1,43-1,94 (7 H,m)
202		0,69	300,29	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,30 (1 H, s), 3,97(1 H, d, J=9,82 Гц), 3,66(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,21(1 H, d), 3,06 (1 H, d), 2,74 - 2,97 (8 H, m), 2,11 (4 H, dq, J=7,68, 7,51 Гц), 1,39-1,85 (3 H,m)
203		1,19	322,25	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 4,00 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,69(1 H,d, J=10,07 Гц), 3,22(1 H, d, J=14,60 Гц), 3,03-3,14 (1 H,m), 2,69 - 2,97 (4 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,26 (3 H, s), 2,03-2,17 (2 H, m), 1,51 - 1,84(3 H,m)
204		0,67	328,28	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,92 (1 H, s), 4,05 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,75(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,24 (1 H, d, J=1,26 Гц), 3,06 -3,17(1 H, m), 2,75 - 3,03 (6 H, m), 2,56 -2,68 (2 H, m), 2,13 (4 H, ddd, J=12,72, 6,30, 6,17 Гц), 1,54 -1,84 (3 H,m)
205		0,15	284,10	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 9,01(s, 1 H), 8,40 (d, J=4,88 Гц, 1H), 7,21 (s, 1 H), 7,16 (s, 1H), 3,84 (s, 1 H), 3,59 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 2,94-3,02 (m, 3 H), 2,70-2,79 (m, 3 H), 2,62 - 2,68 (m, 3H), 1,99 (s,1H), 1,87 (s, 1 H), 1,57 (d, J=3,05 Гц, 2 H), 1,56 (s, 1 H), 1,41 - 1,49 (m, 1 H)
206		0,78	366,10	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> )δ млн <sup>-1</sup> 12,63 (s, 1 H), 7,95 (d, J=7,63 Гц, 2 H), 7,68 (d, J=6,71 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,32 Гц, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 3,60 (s, 1H), 3,03 (s, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,64 - 2,72 (m, 2 H), 2,05 (s, 1H), 1,92 (s, 1 H), 1,60 (d, J=8,24 Гц, 2 H), 1,48 (s, 1 H)

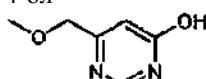
207		0,77	335,17	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 9,05 (s, 1 H), 8,52 (d, J=2,44 Гц, 1H), 7,91 (s, 1 H), 7,66 (d, J=7,63 Гц, 2 H), 7,47 (t, J=7,63 Гц, 2 H), 7,36 (t, J=7,32 Гц, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 3,84 (s, 1H), 3,59 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 2,99 (s, 2 H), 2,72-2,81 (m, 2 H), 2,63-2,71 (m, 3 H), 1,99 (s, 1 H), 1,90 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,42 - 1,50 (m, 1H)
208		0,63	342,25	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 9,30 (s, 1 H), 7,19 (d, J=8,55 Гц, 1 H), 6,94 (d, J=2,44 Гц, 1 H), 6,69 (dd, J=8,55, 2,14 Гц, 1 H), 3,92 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,66 (d, J=9,77 Гц, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 2,99-3,07 (m, 2 H), 2,79 (t, J=7,78 Гц, 2 H), 2,68 (t, J=7,78 Гц, 2 H), 2,02 -2,07 (m, 1H), 1,89 (dd, J=6,41, 3,36 Гц, 1H), 1,56-1,64 (m, 2 H), 1,44-1,52 (m, 1H)
209		0,96	300,34	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,27 (1 H, d, J=5,04 Гц), 6,78 (1 H, d, J=5,29 Гц), 3,98 (1H,d, J=10,07 Гц), 3,66(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,21(1 H, d), 3,06(1 H,d), 2,64-2,99(4 H,m), 2,02-2,17 (2 H, m), 1,92-2,05(1 H,m), 1,54-1,82 (3 H, m), 0,92-1,11(4 H, m)
210		1,64	378,23	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,42 (1 H, s), 3,97(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,66(1 H, d, J=10,07 Гц), 3,20 (1 H, d), 3,06 (1 H, d), 2,63 - 2,97 (4 H, m), 2,35-2,50(1 H, m), 1,99-2,16 (2 H,m), 1,50-1,83 (3 H, m), 0,98- 1,24 (4 H, m)
211		0,64	342,18	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 7,98 (s, 1 H), 7,46 (t, J=7,93 Гц, 1H), 6,91 (d, J=5,49 Гц, 1 H), 6,59 - 6,65 (m, 1 H), 3,82-3,88 (m, 6 H), 3,82 (s, 2H), 3,55 (s, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 2,67 (d, J=6,71 Гц, 2 H), 2,01 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,46 (s, 1 H)
212		0,63	342,25	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 7,94 (s, 1 H), 7,37 (d, J=9,16 Гц, 1H), 7,02 (d, J=9,46 Гц, 1 H), 6,99 (d, J=1,83 Гц, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,82 (d, J=9,46 Гц, 1 H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (d, J=9,16 Гц, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 2,63-2,70 (m, 2 H), 2,01 (s, 1 H), 1,91 (s, 1H), 1,58 (s, 2 H), 1,46 (s, 1 H)
213		0,35	294,25	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн <sup>-1</sup> 8,51 (2H,s), 4,00(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,69(1 H, d, J=10,32 Гц), 3,22 (1 H, d), 3,08 (1 H, d), 2,70 - 2,98 (4 H, m), 2,01 -2,21 (2 H, m), 1,50-1,84 (3 H,m)
214		0,36	293,14	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ млн <sup>-1</sup> 8,80 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 6,80 (s, 1H), 3,81 (s, 1 H), 3,56 (d, J=10,07 Гц, 1 H), 2,92-3,01 (m, 2 H), 2,70 - 2,79 (m, 2 H), 2,62 - 2,68 (m, 2 H), 1,97 (s, 1 H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (d, J=7,32 Гц, 2 H), 1,40-1,49 (m, 1 H)

215		0,35	293,14	<sup>1</sup> H ЯМР ( $500 \text{ МГц}, \text{DMSO}-\text{D}_6$ ) $\delta$ млн <sup>-1</sup> 9,01 (s, 1H), 8,17 (d, J=5,49 Гц, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,57 (d, J=10,38 Гц, 2H), 2,93-3,01 (m, 3H), 2,74-2,82 (m, 3H), 2,73 (s, 1H), 2,66 (t, J=7,63 Гц, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,53-1,62 (m, 3H), 1,41 - 1,49 (m, 2H)
216		0,82	318,30	<sup>1</sup> H ЯМР ( $400 \text{ МГц}, \text{CDCl}_3$ ) $\delta$ млн <sup>-1</sup> 8,56 (1H, br, s.), 7,94 (1 H, d, J=1,26 Гц), 7,72 (1 H, d, J=1,26 Гц), 5,14 (1 H, spt, J=6,13 Гц), 3,85 (1 H, d, J=9,06 Гц), 3,52 (1 H, d, J=9,06 Гц), 3,30 (1 H, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,67 - 3,03 (5 H, m), 2,11-2,26 (1 H, m, $J$ =13,17,9,84,3,65,3,42,3,42 Гц), 2,07 (1 H, br, s.), 1,62-1,75 (1H,m), 1,41-1,59 (2 H, m), 1,30 (6 H, d, J=6,30 Гц)
217		0,18	342,19	<sup>1</sup> H ЯМР ( $400 \text{ МГц}, \text{DMSO}-\text{D}_6$ ) $\delta$ млн <sup>-1</sup> 8,09 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,54 (d, J=10,32 Гц, 1 H), 3,07-3,18 (m, 1 H), 2,91 -3,01 (m, 3H), 2,75 (d, J=8,31 Гц, 2 H), 2,60 -2,71 (m, 2H), 2,19 (q, J=8,90 Гц, 1 H), 2,01 -2,12 (m, 4H), 1,94 (s, 1 H), 1,83 (d, J=15,11 Гц, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,43 (s, 1 H)

Пример 218. (R)-N-(6-(метоксиметил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан-2-амин

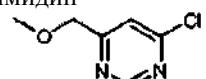


Этап А. 6-(Метоксиметил)пирамидин-4-ол



К раствору метил-4-метокси-3-оксибутаната (3,54 мл, 26,5 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли ацетат формамида (3,07 г, 29,2 ммоль) и метоксид натрия (13 мл, 58,4 ммоль). Затем смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч и охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали. Остаток переносили в воду и доводили pH до 7 1N HCl. Водную смесь экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали с получением 6-(метоксиметил)пирамидин-4-ола (1,38 г, 9,85 ммоль, 37,1% выход), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,19; [M+H]<sup>+</sup> = 141,20.

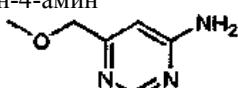
Этап В. 4-Хлор-6-(метоксиметил)пирамидин



6-(Метоксиметил)пирамидин-4-ол (1,38 г, 9,85 ммоль) переносили в дихлорметан (14 мл) и при комнатной температуре добавляли оксихлорид фосфора (9 мл, 97 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали. Остаток переносили в воду и доводили pH до 7 1N гидроксидом натрия. Смесь экстрагировали хлороформом и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (5-10% этилацетат/гексан) с получением (4-хлор-6-(метоксиметил)пирамидина (1,2 г, 7,57 ммоль, 77% выход) в виде бледно-желтого масла, отвердевающего при стоянии.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $400 \text{ МГц}, \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,88 (1H, d, J=1,01 Гц), 7,52 (1H, d, J=1,01 Гц), 4,53 (2H, s), 3,50 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,98; [M+H]<sup>+</sup> = 159,10.

Этап С. 6-(Метоксиметил)пирамидин-4-амин

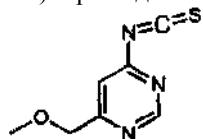


Смесь 4-хлор-6-(метоксиметил)пирамидина (1,2 г, 7,57 ммоль) и гидроксила аммония (20 мл) на-

гревали в герметично закрытом сосуде в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали в порошок с эфиром с получением 6-(метоксиметил)пирамидин-4-амина (0,50 г, 3,59 ммоль, 48% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,47 (1H, s), 6,55 (1H, s), 5,12 (2H, br, s), 4,38 (2H, s), 3,45 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,42; [M+H]<sup>+</sup> = 140,20.

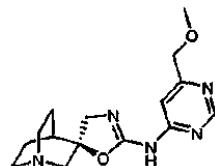
Этап D. 4-Изотиоцианат-6-(метоксиметил)пирамидин



К ярко-оранжевому раствору 1,1'-тиокарбонилдиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,84 г, 3,59 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре добавляли 6-(метоксиметил)пирамидин-4-амин (0,5 г, 3,59 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор очищали с помощью колоночной хроматографии (0-40% этилацетат/гексаны) с получением 4-изотиоцианат-6-(метоксиметил)пирамидина (0,32 г, 1,77 ммоль, 49% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,91 (1H, d, J=1,26 Гц), 7,19 (1H, d, J=1,1 Гц), 4,52 (2H, s), 3,49 (3H, s), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,39; [M+H]<sup>+</sup> = 182,10.

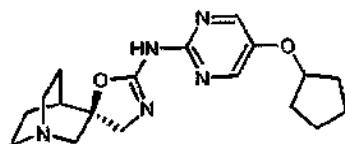
Этап E. (R)-N-(6-(Метоксиметил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



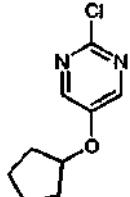
К (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлориду (0,39 г, 1,71 ммоль) в диметилформамиде добавляли карбонат цезия (1,39 г, 4,28 ммоль) и 4-изотиоцианат-6-(метоксиметил)пирамидин (0,31 г, 1,71 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (0,80 мл, 5,13 ммоль) и смесь перемешивали на протяжении ночи, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (5-25% 9:1 метанол/гидроксид аммония в этилацетате) с получением (R)-N-(6-(метоксиметил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,18 г, 0,58 ммоль, 34% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,65 (1H, d, J=1,101 Гц), 6,92 (1H, br, s), 4,40 (3H, s), 4,03 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,72 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,44 (2H, s), 3,18-3,26 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 2,69-2,96 (4H, m), 1,94-2,19 (2H, m), 1,45-1,86 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,76; [M+H]<sup>+</sup> = 304,30.

Пример 219. (R)-N-(5-(Циклопентилокси)пирамидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

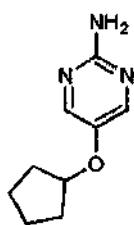


Этап А. 2-Хлор-5-(цикlopентилокси)пирамидин



Смесь 2-хлорпирамидин-5-ола (1 г, 7,66 ммоль), хлорцикlopентана (2,39 мл, 22,98 ммоль) и карбоната калия (3,18 г, 22,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде нагревали при 65°C в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-25% этилацетат/гексан) с получением (5-30% этилацетат/гексаны) с получением 2-хлор-5-(цикlopентилокси)пирамидина (831 мг, 4,18 ммоль, 54,6% выход) в виде белого твердого вещества, МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,32; [M+H]<sup>+</sup> = 199,23.

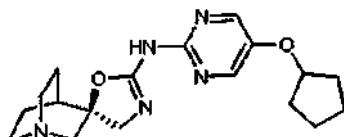
Этап В. 5-(Циклопентилокси)пирамидин-2-амин



5-(Циклопентилокси)пирамидин-2-амин получали из 2-хлор-5-(цикlopентилокси)пирамидина согласно общим процедурам примера 218, этап С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 7,99 (2H, s), 6,18 (2H, s), 4,54-4,75 (1H, m), 1,30-1,91 (8H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,47; [M+H]<sup>+</sup> = 180,24.

Этап С. (R)-N-(5-(цикlopентилокси)пирамидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

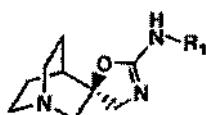


(R)-N-(5-(цикlopенталокси)пирамидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 5-(цикlopентилокси)пирамидин-2-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,24 (2H, s), 4,76-4,86 (1H, m), 3,98 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,69 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,33 (1H, d), 3,20 (1H, d), 2,77-3,08 (4H, m), 2,04-2,26 (2H, m), 1,49-2,03 (11H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,56; [M+H]<sup>+</sup> = 344,32.

Соединения в табл. 5 синтезировали согласно методике примера 218 с использованием соответствующих готовых хлоридов, как в примере 218, этап С.

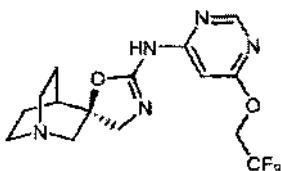
Таблица 4



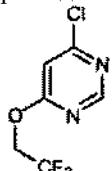
Номер примера	R <sub>1</sub>	ЖХ/МС Вр, удерж., (мин)	Ионная ЖХ/МС [M + H] <sup>+</sup>	$^1\text{H}$ -ЯМР
220		0,99	310,30	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ млн <sup>-1</sup> 9,82 (1H, br, s.), 8,62 (1H, s), 7,95(1H,dd, J=8,18, 1,13 Гц), 7,72(1H,dd, J=8,18, 1,13 Гц), 7,58 - 7,64 (1H, m, J=7,62, 7,62,7,05, 1,39 Гц), 7,51(1H, ddd, J=7,68, 7,05, 1,26 Гц), 4,05 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,70 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,39(1H, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,72 - 3,06 (5H, m), 2,12-2,26 (2H,m), 1,69 - 1,80(1H,m), 1,45-1,64 (2H, m), М.Р, 212-5 °C,
221		1,32	180,09	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ млн <sup>-1</sup> 8,31(1H, s), 7,80 (1H, d, J=2,52 Гц), 7,55(1H, dd, J=8,81, 2,52 Гц), 7,50 (1H, d, J=9,06 Гц), 7,13 (2H, s)
222		0,90	316,30	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ млн <sup>-1</sup> 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, J=6,04 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,04-4,17 (1H), 3,73 -3,87 (m, 1H), 3,23 -3,26 (m, 1H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,88 - 3,01 (m, 2H), 2,75 - 2,88 (m, 2H), 2,08 - 2,27 (m, 2H), 1,56 -1,86 (m, 3H)
223		2,28	358,20	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ млн <sup>-1</sup> 8,52(1H,s), 7,30(1H, d, J=1,01 Гц), 4,03-4,09(1H, m), 3,76(1H,d, J=10,07 Гц), 3,16-3,27 (2H,m), 3,06-3,14 (1H,m), 2,68-3,01(4H,m), 2,01 -2,23 (2H, m), 1,54-1,82 (3H,m), 1,37 (6H,d, J=6,80 Гц)

224		0,86	302,24	<sup>1</sup> H ЯМР ( $400$ МГц, <i>MeOD-d</i> <sub>4</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,63 (1H, s), 6,73 (1 H, br, s.), 4,02 (1 H,d, J=10,32 Гц), 3,72 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,17 - 3,25 (1H,m), 3,01 -3,13 (1H,m), 2,68- 2,97(5H,m), 1,98-2,16 (2 H,m), 1,51 -1,82 (3 H, m), 1,24 (6 H, d, J=7,05 Гц)
225		0,25	274,19	<sup>1</sup> H ЯМР ( $400$ МГц, <i>MeOD-d</i> <sub>4</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,60 (1 H, s), 6,71 (1 H, br, s.), 4,02 (1 H,d, J=10,32 Гц), 3,71 (1 H, d, J=10,32 Гц), 3,17 - 3,24 (1H,m), 3,04-3,13 (1H,m), 2,65-3,02 (4 H,m), 2,37 (3 H,s), 1,99-2,20 (2 H, m), 1,32- 1,88 (3 H,m)
226		0,37	274,26	<sup>1</sup> H ЯМР ( $400$ МГц, <i>MeOD-d</i> <sub>4</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,38 (2 H,s), 3,97 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,66 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,16 -3,25 (1 H, m), 3,02 - 3,13 (1 H, m), 2,92 (2 H, t, J=7,55 Гц), 2,73 - 2,86 (2 H,m), 2,21(3H,s), 2,03- 2,16 (2H,m), 1,45-1,86 (3 H,m)
227		0,96	288,31	<sup>1</sup> H ЯМР ( $400$ МГц, <i>MeOD-d</i> <sub>4</sub> ) δ мпн <sup>-1</sup> 8,41 (2H,s), 3,98 (1 H,d, J=10,07 Гц), 3,67 (1 H, d, J=10,07 Гц), 3,17-3,25 (1 H, m), 3,02- 3,13 (1 H,m), 2,92 (2 H, t, J=7,43 Гц), 2,72 - 2,87 (2 H, m), 2,57 (2 H, q, J=7,55 Гц), 2,01 -2,23 (2 H, m), 1,48- 1,84 (3H,m), 1,22 (3 H,t, J=7,68 Гц)

Пример 228. (R)-N-(6-(2,2,2-Трифторэтокси)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

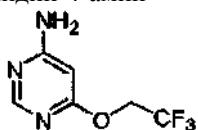


Этап А. 4-Хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пирамидин



Раствор 2,2,2-трифторэтанола (2,61 г, 26,10 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли по каплям к взвеси хлорида натрия (1,31 г, 32,60 ммоль) в тетрагидрофуране (48 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли раствор 4,6-дихлорпирамидина (3,6 г, 24,16 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Экстракт в этилацетате промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Оранжевый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10-40% этилацетат/гексаны) с получением 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пирамидина (2,0 г, 2,41 ммоль, 38,9% выход) в виде бледно-желтого масла, МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,78; [M+H]<sup>+</sup> = 213,12.

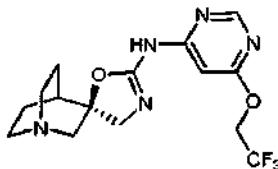
Этап В. 6-(2,2,2-Трифторэтокси)пирамидин-4-амин



6-(2,2,2-Трифторэтокси)пирамидин-4-амин получали из 4-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пирамидина согласно стандартной процедуре примера 218, этап С, МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,16; [M+H]<sup>+</sup> =

194,07.

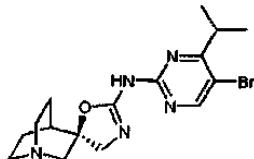
Этап С. (R)-N-(6-(2,2,2-Трифтторэтокси)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



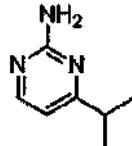
(R)-N-(6-(2,2,2-трифтторэтокси)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-(2,2,2-трифтторэтокси)пирамидин-4-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,30 (1Н, br, s), 8,39 (1Н, s), 6,38 (1Н, br, s), 4,59-4,84 (2Н, m), 3,94 (1Н, d, J=9,32 Гц), 3,59 (1Н, d, J=9,57 Гц), 3,33 (1Н, d, J=16,62 Гц), 2,61-3,01 (5Н, m), 1,97-2,25 (2Н, m), 1,37-1,81 (3Н, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,42; [M+H]<sup>+</sup> = 358,33.

Пример 229. (R)-N-(5-Бром-4-изопропилпирамидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



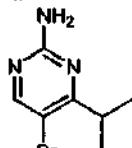
Этап А. 4-Изопропилпирамидин-2-амин



4-Изопропилпирамидин-2-амин получали из 2-хлор-4-изопропилпирамидина согласно общей процедуре примера 218, этап С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,10 (1Н, d, J=5,04 Гц), 6,45 (3Н, d, J=5,04 Гц), 2,59-2,80 (1Н, m), 1,15 (6Н, d, J=7,05 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,76; [M+H]<sup>+</sup> = 138,12.

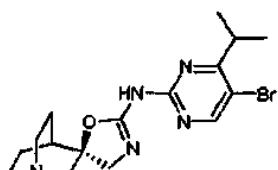
Этап В. 5-Бром-4-изопропилпирамидин-2-амин



N-Бромукционимид (0,5 г, 2,8 ммоль) добавляли к раствору 4-изопропилпирамидин-2-амина (0,39 г, 2,81 ммоль) в хлороформе. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (3-10% 9:1 метанол:хлорид аммония в хлороформе) с получением 5-бром-4-изопропилпирамидин-2-амина (0,69 г, 3,18 ммоль, 113%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,21 (1Н, s), 6,75 (2Н, s), 3,10-3,23 (1Н, m), 1,14 (6Н, d, J=6,80 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,58; [M]<sup>+</sup> = 216,09.

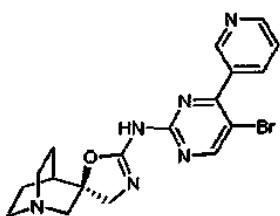
Этап С. (R)-N-(5-Бром-4-изопропилпирамидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(5-Бром-4-изопропилпирамидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 5-бром-4-изопропилпирамидин-2-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,49 (1Н, s), 4,02 (1Н, d, J=10,07 Гц), 3,72 (1Н, d, J=10,07 Гц), 3,34-3,44 (1Н, m), 3,23 (1Н, s), 3,06-3,15 (1Н, m), 2,95 (2Н, t, J=7,55 Гц), 2,75-2,89 (2Н, m), 2,00-2,21 (2Н, m), 1,52-1,83 (3Н, m), 1,24 (6Н, d, J=6,80 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,84; [M+H]<sup>+</sup> = 382,24.

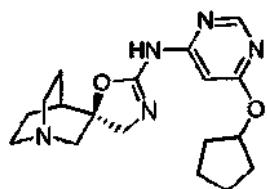
Пример 230. (R)-N-(5-Бром-4-(пиридин-3-ил)пирамидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



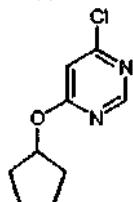
(R)-N-(5-Бром-4-(пиридин-3-ил)пиrimидин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 4-(пиридин-3-ил)пиrimидин-2-амина согласно общим процедурам примера 229, этапы В-С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,92 (1H, d, J=1,51 Гц), 8,73 (1H, s), 8,64 (1H, dd, J=4,91, 1,64 Гц), 8,23 (1H, dt, J=8,06, 1,89 Гц), 7,56 (1H, dd, J=7,93, 4,91 Гц), 4,00 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,69 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,22 (1H, d), 3,07 (1H, d), 2,60-2,99 (4H, m), 2,00-2,21 (2H, m), 1,50-1,83 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,76; [M+H]<sup>+</sup> = 416,30.

Пример 231. (R)-N-(6-(Циклопентилокси)пиrimидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

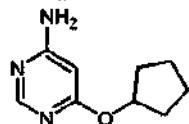


Этап А. 4-Хлор-6-(цикlopентилокси)пиrimидин



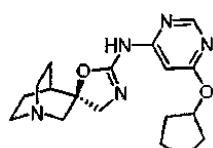
Раствор цикlopентанола (2,25 г, 26,1 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли по каплям к взвеси гидрида натрия (1,31 г, 32,6 ммоль) в тетрагидрофуране (48 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли раствор 4,6-дихлорпиrimидина (3,6 г, 24,16 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Оранжевый остаток очищали с использованием колоночной хроматографии (10-40% этилацетат-гексаны). Получали 4-хлор-6-(цикlopентилокси)пиrimидин в виде бледно-желтого масла. Этот материал использовали непосредственно в следующей реакции.

Этап В. 6-(Циклопентилокси)пиrimидин-4-амин



6-(Циклопентилокси)пиrimидин-4-амин получали из 4-хлор-6-(цикlopентилокси)пиrimидина согласно общей процедуре примера 218, этап С, МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,64; [M+H]<sup>+</sup> = 180,22.

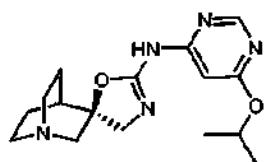
Этап С. (R)-N-(6-(Циклопентилокси)пиrimидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-(цикlopентилокси)пиrimидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 6-(цикlopентилокси)пиrimидин-4-амина согласно общим процедурам примера 23, этапы А-В.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,37 (1H, s), 6,16 (1H, br, s), 5,27 (1H, br, s), 3,98 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,67 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,15-3,24 (1H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 2,71-2,97 (4H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 1,87-2,00 (3H, m), 1,49-1,84 (8H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,96; [M+H]<sup>+</sup> = 344,34.

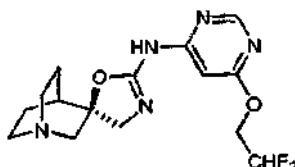
Пример 232. (R)-N-(6-Изопропокси пиrimидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-Изопропоксириимидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 4,6-дихлорриимицина согласно общим процедурам примера 231, этапы А-С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,37 (1H, s), 6,13 (1H, br, s), 5,09-5,30 (1H, m), 3,98 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,67 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,13-3,24 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 2,68-2,98 (4H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 1,49-1,83 (3H, m), 1,30 (6H, d, J=6,04 Гц), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,36; [M+H]<sup>+</sup> = 318,24.

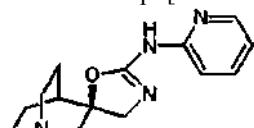
Пример 233. (R)-N-(6-(2,2-Дифторэтокси)риимидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-(2,2-Дифторэтокси)риимидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из 4,6-дихлорриимицина согласно общим процедурам примера 231, этапы А-С, М, Р, 83-8°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,42 (1H, s), 5,93-6,37 (2H, m), 4,52 (2H, td, J=13,98, 3,78 Гц), 3,99 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,68 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,19 (1H, d), 3,07 (1H, d), 2,67-2,97 (4H, m), 1,99-2,19 (2H, m), 1,51-1,82 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,99; [M+H]<sup>+</sup> = 340,26.

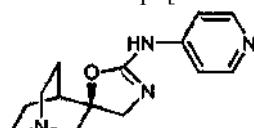
Пример 234. (R)-N-(Пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(Пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из (R)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (из примера 155) согласно общей процедуре примера 19, этап С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,26 (d, J=4,88 Гц, 1H), 7,58-7,74 (m, 1H), 6,85-7,02 (m, 2H), 4,00 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,70 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,02 (d, J=8,24 Гц, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,58-1,92 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,30; [M+H]<sup>+</sup> = 259,16.

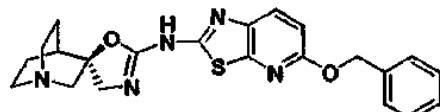
Пример 235. (R)-N-(Пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



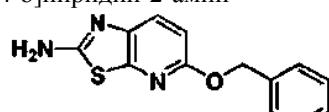
(R)-N-(Пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали из (R)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (из примера 155) согласно общей процедуре примера 19, этап С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,26 (d, J=4,88 Гц, 1H), 7,58-7,74 (m, 1H), 6,85-7,02 (m, 2H), 4,00 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,70 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,02 (d, J=8,24 Гц, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,58-1,92 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,22; [M+H]<sup>+</sup> = 259,16.

Пример 236. (R)-N-(5-(Бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



Этап А. 5-(Бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-амин



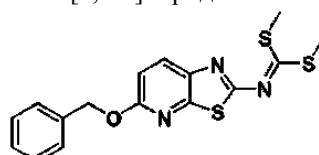
Тиоцианат калия (12,42 г, 128 ммоль) взвешивали в уксусной кислоте (45,0 мл) и охлаждали до 0°C.

Добавляли 6-(бензилокси)пиридин-3-амин (3,2 г, 15,98 ммоль). Получен согласно WO 2006/044707. По каплям на протяжении 30 мин добавляли бром (2,55 мл, 49,5 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл), за это время реакционная смесь становилась очень густой. Ее оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи.

Добавляли воду (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C и фильтровали в горячем виде. Фильтрат сохраняли и осадок на фильтре возвращали в колбу с реакционной смесью, куда добавляли дополнительные 40 мл HOAc. Смесь снова нагревали до 90°C и фильтровали в горячем виде. Объединенные фильтраты охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли NH<sub>4</sub>OH до тех пор, пока pH не превышал 8. Выпадал желтый осадок, который собирали путем фильтрования. Твердые вещества сушили в вакууме в течение 1 ч с получением 5-(бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-амина (1,95 г, 7,58 ммоль, 47,4% выход), который использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,70 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,28 Гц, 2H), 7,39 (t, J=7,28 Гц, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,78 (d, J=8,78 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,14 (br, s, 2H).

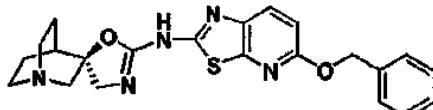
Этап В. Диметил 5-(бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-илкарбонимидодитоат



К взвеси 5-(бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-амина (800 мг, 3,11 ммоль) в DMF (3,1 мл) добавляли 20,0M гидроксид натрия (0,3 мл, 6,22 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (0,47 мл, 7,77 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 20,0M гидроксида натрия (0,3 мл, 6,22 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодометан (0,47 мл, 7,46 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) с получением диметил-5-(бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-илкарбонимидодитоата (1,02 г, 91% выход) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,02 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,28 Гц, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,53 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,65 (s, 6H).

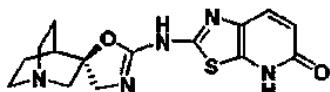
Этап С. (R)-N-(5-(Бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



Смесь диметил 5-(бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-илкарбонимидодитоата (500 мг, 1,38 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-олдигидрохлорида (317 мг, 1,38 ммоль) и карбоната цезия (1,0 г, 3,07 ммоль) в DMF (7 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-20% [9:1 метанол:хлорид аммония]-хлороформ) с получением (R)-N-(5-(бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (390 мг, 67% выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,18 (br, s, 1H), 7,76 (d, J=8,85 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,41 (t, J=7,32 Гц, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,68 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,75-3,06 (m, 5H), 2,13-2,25 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,49-1,70 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,69; [M+H]<sup>+</sup> = 421,98.

Пример 237. (R)-2-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)тиазол[5,4-b]пиридин-5(4Н)-он

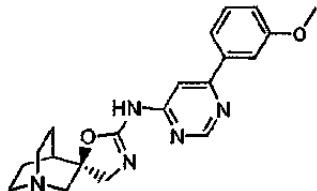


(R)-N-(5-(Бензилокси)тиазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин (390 мг, 0,925 ммоль) растворяли в ТФУК и оставляли реакцию на 4 ч при комнатной температуре, на этот момент ЖХ/МС и ТСХ демонстрировали, что исходный материал в основном израсходован, ТФУК удаляли в вакууме и неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Объединенные фракции продукта концентрировали в вакууме и растирали в порошок с эфиrom с получением (R)-2-(4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)тиазол[5,4-b]пиридин-5(4Н)-она,

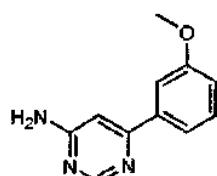
ТФУК (164 мг, 0,368 ммоль, 39,8% выход), ТП 255°C (дес).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,99 (br, s, 1H), 9,05 (br, s, 1H), 7,81 (d, J=8,53 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,78 Гц, 1H), 3,96 (d, J=10,29 Гц, 1H), 3,82 (d, J=10,54 Гц, 1H), 3,63-3,78 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,16-3,34 (m, 3H), 2,43 (br, s, 1H), 2,16 (br, s, 1H), 1,76-2,07 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,50; [M+H]<sup>+</sup> = 332,15.

Пример 238. (R)-N-(6-(3-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

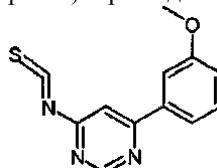


Этап А. 6-(3-Метоксифенил)пиrimидин-4-амин



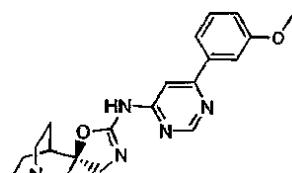
Смесь 6-хлорпиrimидин-4-амина (0,324 г, 2,5 ммоль), 3-метоксифенилбороновой кислоты (0,475 г, 3,13 ммоль), Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,795 г, 7,50 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,035 г, 0,050 ммоль) взвешивали в DME/EtOH/воде (15:2:3 мл), нагревали в микроволновом синтезаторе при 125°C в течение 20 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (10-60% этилацетат-гексаны) с получением 6-(3-метоксифенил)пиrimидин-4-амина (0,35 г, 1,74 ммоль, 70% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, (ЖХ/МС) время удержания = 1,28; [M+H]<sup>+</sup> = 201,98.

Этап В. 4-Изотиоцианат-6-(3-метоксифенил)пиrimидин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(1Н)-она (0,970 г, 4,17 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре добавляли 6-(3-метоксифенил)пиrimидин-4-амин (0,7 г, 3,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Раствор насыщенного оранжевого цвета концентрировали и остаток фильтровали. Фильтрат очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-10% этилацетат/гексаны) с получением 4-изотиоцианат-6-(3-метоксифенил)пиrimидина (0,39 г, 4,31 ммоль, 46% выход) в виде желтого маслянистого вещества, (ЖХ/МС) время удержания = 2,91; [M+H]<sup>+</sup> = 244,03.

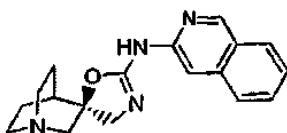
Этап С. (R)-N-(6-(Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



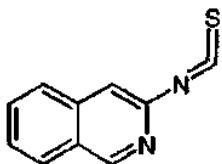
К (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-ол дигидрохлориду (0,363 г, 1,583 ммоль) в диметилформамиде добавляли карбонат цезия (1,289 г, 3,96 ммоль) и 4-изотиоцианат-6-(метоксифенил)пиrimидин. Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,740 мл, 4,75 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% 9:1 гидроксид: этилацетат метанаммония) с получением (R)-N-(6-метокси пиrimидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,294 г, 0,788 ммоль, 50% выход) в виде белого твердого вещества, ТП 80-5°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,77 (1H, s), 7,47-7,58 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,20 (1H, br, s), 7,04 (1H, dd), 4,05 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,74 (1H, d), 3,23 (1H, d), 3,10 (1H, d), 2,71-3,00 (4H, m), 2,03-2,22 (2H, m), 1,53-1,85 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,58; [M+H]<sup>+</sup> = 366,15.

Пример 239. (R)-N-(Изохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

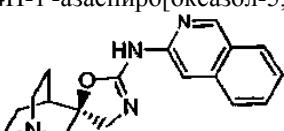


## Этап А. 3-Изотиоцианатизохинолин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,970 г, 4,17 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре добавляли изохинолин-3-амин (0,5 г, 3,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Раствор насыщенного оранжевого цвета концентрировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетат/гексаны) с получением 4-изотиоцианат-6-(3-метоксифенил)пириимида (0,55 г, 2,96 ммоль, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета, (ЖХ/МС) время удержания = 2,47; [M+H]<sup>+</sup> = 187,23.

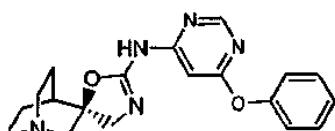
## Этап В. (R)-N-(Изохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



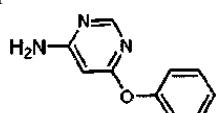
К (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-олу (0,2 г, 0,873 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,711 г, 2,182 ммоль) и 3-изотиоцианатизохинолин (0,163 г, 0,873 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,408 мл, 2,62 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% [9:1 метанол:хлорид аммония]-этилацетат) с получением (R)-N-(изохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,16 г, 0,508 ммоль, 58% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, ТП 196-200°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,00 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,59 (1H, t), 7,20-7,45 (2H, m), 3,96 (1H, d), 3,65 (1H, d), 3,22 (1H, d), 3,08 (1H, d), 2,66-3,00 (4H, m), 2,05-2,23 (2H, m), 1,50-1,86 (3H, m), время удержания = 1,37; [M+H]<sup>+</sup> = 309,31.

Пример 240. (R)-N-(6-Феноксириимидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

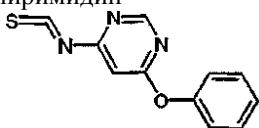


## Этап А. 6-Феноксириимидин-4-амин



6-Хлорриимидин-4-амин (3,00 г, 23,14 ммоль) добавляли к раствору натрия (0,197 г, 8,57 ммоль) в феноле (11,29 г, 120 ммоль) при 55°C. Смесь нагревали при температуре 140°C в течение 2 ч. Затем держали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в 32% водный раствор Н.о.ОН на льду/воде, поддерживая температуру ниже 20°C. Смесь экстрагировали хлороформом и органический экстракт сушили над хлоридом кальция и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-20% этилацетат в гексанах) с получением 6-феноксириимидин-4-амина (0,6 г, 3,21 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества, (ЖХ/МС) время удержания = 1,37; [M+H]<sup>+</sup> = 197,95.

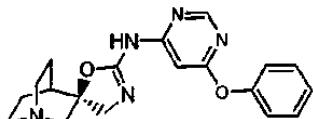
## Этап В. 4-Изотиоцианат-6-феноксириимидин



Смесь 6-феноксириимидин-4-амина (0,288 г, 1,538 ммоль) и 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,357 г, 1,538 ммоль) в дихлорметане перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Бледно-оранжевую смесь очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-35% этилацетат-гексаны) с по-

лучением 4-изотиоцианат-6-феноксиpirимидина (0,55 г, 2,96 ммоль, 85% выход) в виде желтого масла, (ЖХ/МС) время удержания = 2,78;  $[M+H]^+$  = 229,94.

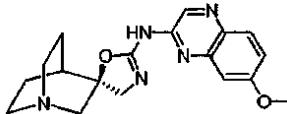
Этап С. (R)-N-(6-Феноксиpirимидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



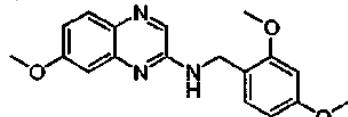
К (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-ол дигидрохлориду (0,170 г, 0,742 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (0,711 г, 2,182 ммоль) и 4-изотиоцианатизохинолин (0,604 г, 1,854 ммоль) и 4-изотиоцианат-6-феноксиpirимидин (0,17 г, 0,742 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,347 мл, 2,225 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% 9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат) с получением (R)-N-(6-феноксиpirимидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,21 г, 0,72 ммоль, 48,2% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,43 (1H, s), 7,47 (2H, t), 7,30 (1H, t), 7,16 (2H, d), 6,21 (1H, br, s), 4,03 (1H, d), 3,72 (1H, d), 3,22 (1H, d), 3,11 (1H, d), 2,73-2,99 (4H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 1,54-1,88 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 1,46;  $[M+H]^+$  = 352,19.

Пример 241. (R)-N-(7-Метоксихиноксалин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



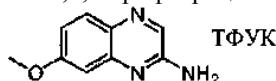
Этап А. N-(2,4-Диметоксибензил)-7-метоксихиноксалин-2-амин



2-Хлор-7-метоксихиноксалин (0,51 г, 2,62 ммоль). Полученный согласно J. Chem. Soc. Perk Trans, 1, 2001, 978-984, и (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,181 мл, 7,86 ммоль) обрабатывали в микроволновой печи в ДМСО (2,5 мл) в течение 30 мин при 150°C. Смесь разводили в 150 мл EtOAc и экстрагировали трижды 100 мл солевого раствора. Неочищенный продукт очищали с помощью фланш-хроматографии на картридже с 90 г силикагеля с 20-80% EtOAc в гексане, 50 мин, при 40 мл/мин с получением N-(2,4-диметоксибензил)-7-метоксихиноксалин-2-амина (795 мг, 2,443 ммоль, 93% выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, d,  $J$ =8,81 Гц), 7,29 (1H, d,  $J$ =8,31 Гц), 7,05 (1H, d,  $J$ =2,77 Гц), 6,97 (1H, dd,  $J$ =9,06, 2,77 Гц), 6,47 (1H, d,  $J$ =2,27 Гц), 6,43 (1H, dd,  $J$ =8,18, 2,39 Гц), 5,22 (1H, t,  $J$ =5,29 Гц), 4,63 (2H, d,  $J$ =5,54 Гц), 3,91 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s), ЖХ/МС: время удержания = 19,1 мин,  $MH^+$  = 326,15.

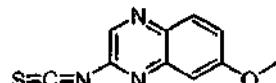
Этап В. 7'-Метоксихиноксалин-2-амин-2,2,2-трифторацетат



N-(2,4-Диметоксибензил)-7-метоксихиноксалин-2-амин (0,79 г, 2,428 ммоль) перемешивали в ТФУК (10 мл, 130 ммоль)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворители удаляли на роторном испарителе. К красному остатку добавляли насыщенный водный раствор Н.о.HCO<sub>3</sub> (200 мл), в результате выпадал осадок в виде твердого вещества желтого цвета. Смесь тщательно экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали и сушили в вакууме с получением 7-метоксихиноксалин-2-амин-2,2,2-трифторацетата (0,70 г, 2,4 ммоль, 99% выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-Cl<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,10 (1H, s), 7,63 (1H, d,  $J$ =9,07 Гц), 6,95 (1H, dd,  $J$ =9,06, 2,77 Гц), 6,89 (1H, d,  $J$ =2,77 Гц), 6,85 (2H, br, s), 3,84 (3H, s), ЖХ/МС: время удержания = 1,04 мин,  $MH^+$  = 176,14.

Этап С. 2-Изотиоцианат-7-метоксихиноксалин

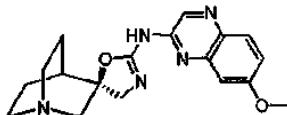


Смесь 7-метоксихиноксалин-2-амин-2,2,2-трифторацетата (578 мг, 2 ммоль), триэтиламина (335 мкл, 2,400 ммоль) и 1,1'-тиокарбонилдиридин-2('Н)-она (557 мг, 2,400 ммоль) перемешивали в 5 мл ДХМ в течение 24 ч. Реакционную смесь прямо элюировали на картридже с 120 г силикагеля с 0-25% EtOAc в гексане, 25 мин, при 35 мл/мин, с получением 2-изотиоцианат-7-метоксихиноксалина (84 мг,

0,387 ммоль, 19% выход).

ЖХ/МС: время удержания = 2,49 мин,  $MH^+ = 218,06$ .

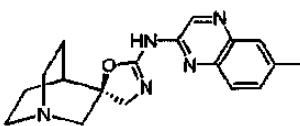
Этап D. (R)-N-(7-(Метоксихиноксалин)-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



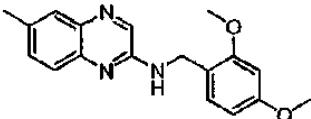
(R)-N-(7-Метоксихиноксалин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 23, этап В. Флэш-хроматография на картридже с 120 г силикагеля с 1-4% [9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH] в CHCl<sub>3</sub>, 50 мин, давала 24 мг (17% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,73 (1Н, br, s), 8,45 (1Н, s), 7,80 (1Н, d, J=9,07 Гц), 7,12 (1Н, dd, J=9,06, 2,77 Гц), 7,03 (1Н, d, J=2,52 Гц), 4,02 (1Н, d, J=9,32 Гц), 3,90 (3Н, s), 3,67 (1Н, d, J=9,32 Гц), 3,36 (1Н, dd, J=14,86, 1,51 Гц), 2,69-3,06 (5Н, m), 2,10-2,26 (2Н, m), 1,66-1,80 (1Н, m), 1,43-1,63 (2Н, m). ЖХ/МС: время удержания = 0,835 мин,  $MH^+ = 338,2$ ,  $MH^+ = 340,1$ .

Пример 242. (R)-N-(6-Метилхиноксалин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



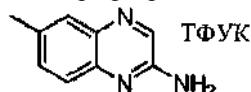
Этап А. N-(2,4-Диметоксибензил)-6-метилхиноксалин-2-амин



2-Хлор-6-метилхиноксалин (0,51 г, 2,86 ммоль), полученный согласно J. Chem. Soc. 1948, 1310-1313, и (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,29 мл, 8,57 ммоль) обрабатывали в микроволновой печи в ДМСО (2,5 мл) в течение 30 мин при 150°C. Смесь разводили в 150 мл EtOAc и экстрагировали трижды 100 мл солевого раствора. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с 90 г силикагеля с 20-60% EtOAc в гексане, 50 мин, при 40 мл/мин с получением N-(2,4-диметоксибензил)-6-метилхиноксалин-2-амина (848 мг, 2,74 ммоль, 96% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,12 (1Н, s), 7,60 (1Н, s), 7,59 (1Н, d, J=5,79 Гц), 7,38 (1Н, dd, J=8,56, 1,76 Гц), 7,30 (1Н, d, J=8,31 Гц), 6,46 (1Н, d, J=2,27 Гц), 6,42 (1Н, dd, J=8,18, 2,39 Гц), 5,20 (1Н, t, J=5,41 Гц), 4,62 (2Н, d, J=5,54 Гц), 3,83 (3Н, s), 3,77 (3Н, s), 2,46 (3Н, s), ЖХ/МС: время удержания = 1,93 мин,  $MH^+ = 310,20$ .

Этап В. 6-Метилхиноксалин-2-амин-2,2,2-трифторацетат

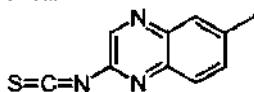


N-(2,4-Диметоксибензил)-6-метилхиноксалин-2-амин (0,84 г, 2,72 ммоль) перемешивали в ТФУК (10 мл, 130 ммоль)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворители удаляли на роторном испарителе. К красному остатку добавляли насыщенный водный раствор Н.O<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мл), в результате выпадал осадок в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. Смесь тщательно экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением 6-метилхиноксалин-2-амина-2,2,2-трифторацетата (640 мг, 2,343 ммоль, 86% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,24 (1Н, s), 7,55 (1Н, s), 7,34-7,45 (2Н, m), 6,82 (2Н, s), 2,41 (3Н, s).

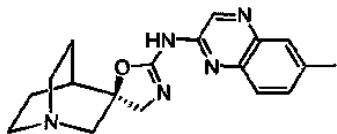
ЖХ/МС: время удержания = 1,07 мин,  $MH^+ = 160,12$ .

Этап С. 2-Изотиоцианат-6-метилхиноксалин



Смесь 6-метилхиноксалин-2-амина-2,2,2-трифторацетата (546 мг, 2 ммоль), триэтиламина (243 мг, 2,400 ммоль) и 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (557 мг, 2,40 ммоль) перемешивали в 5 мл ДХМ в течение 4 ч. Реакционную смесь прямо элюировали на картридже с 120 г силикагеля с 0-25% EtOAc в гексане, 25 мин, при 35 мл/мин, с получением 2-изотиоцианат-6-метилхиноксалина (153 мг, 0,760 ммоль, 38% выход). ЖХ/МС: время удержания = 2,59 мин,  $MH^+ = 202,04$ .

Этап D. (R)-N-(6-Метилхиноксалин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

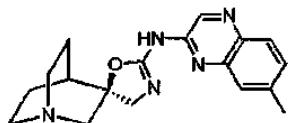


(R)-N-(6-Метоксихиноксалин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 23, этап В.

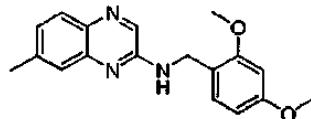
Флэш-хроматография на картридже с 120 г силикагеля с 1-4% [9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH] в CHCl<sub>3</sub>, 50 мин, давала 46 мг (19% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,75 (1H, br, s), 8,57 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=8,56 Гц), 7,42 (1H, dd, J=8,44, 1,89 Гц), 4,01 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,68 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,38 (1H, dd, J=14,86, 1,01 Гц), 2,73-3,08 (5H, m), 2,50 (3H, s), 2,16-2,26 (1H, m), 2,14 (1H, br, s), 1,67-1,79 (1H, m), 1,45-1,65 (2H, m). ЖХ/МС: время удержания = 0,838 мин, МН<sup>+</sup> = 322,2, МН<sup>+</sup> = 324,2.

Пример 243. (R)-N-(7-Метилхиноксалин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



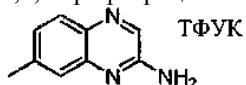
Этап А. N-(2,4-Диметоксибензил)-7-метилхиноксалин-2-амин



2-Хлор-7-метилхиноксалин (0,51 г, 2,86 ммоль), полученный согласно J. Chem. Soc. 1948 1310-1313, и (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,29 мл, 8,57 ммоль) обрабатывали в микроволновой печи в ДМСО (2,5 мл) в течение 30 мин при 150°C. Смесь разводили в 150 мл EtOAc и экстрагировали трижды 100 мл солевого раствора. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с 90 г силикагеля с 20-80% EtOAc в гексане, 50 мин, при 40 мл/мин с получением N-(2,4-диметоксибензил)-7-метилхиноксалин-2-амина (860 мг, 2,78 ммоль, 97% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,08 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,31 Гц), 7,49 (1H, s), 7,30 (1H, d, J=8,06 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,31, 2,01 Гц), 6,47 (1H, d, J=2,52 Гц), 6,42 (1H, dd, J=8,31, 2,52 Гц), 5,23 (1H, t, J=5,16 Гц), 4,63 (2H, d, J=5,79 Гц), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s), 2,48 (3H, s). ЖХ/МС: время удержания = 1,93 мин, МН<sup>+</sup> = 310,20.

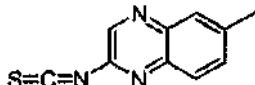
Этап В. 7-Метилхиноксалин-2-амин-2,2,2-трифторацетат



N-(2,4-Диметоксибензил)-7-метилхиноксалин-2-амин (0,85 г, 2,75 ммоль) перемешивали в ТФУК (10 мл, 130 ммоль)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворители удаляли на роторном испарителе. К красному остатку добавляли насыщенный водный раствор Н.о.HCO<sub>3</sub> (200 мл), в результате выпадал осадок в виде твердого вещества розового цвета. Смесь тщательно экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением 7-метилхиноксалин-2-амина-2,2,2-трифторацетата (640 мг, 2,34 ммоль, 85% выход).

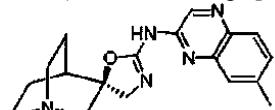
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,20 (1H, s), 7,64 (1H, d, J=8,31 Гц), 7,28 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J=8,31, 1,76 Гц), 6,89 (2H, s), 2,42 (3H, s). ЖХ/МС: время удержания = 1,07 мин, МН<sup>+</sup> = 160,12.

Этап С. 2-Изотиоцианат-6-метилхиноксалин



Смесь 7-метилхиноксалин-2-амин-2,2,2-трифторацетата (546 мг, 2 ммоль) 78263-058-01, триэтиламина (243 мг, 2,40 ммоль) и 1,1'-тиокарбонилдиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (557 мг, 2,40 ммоль) перемешивали в 5 мл ДХМ в течение 2 ч. Реакционную смесь прямо элюировали на картридже с 120 г силикагеля с 0-25% EtOAc в гексане, 25 мин, при 35 мл/мин, с получением 2-изотиоцианат-7-метилхиноксалина (185 мг, 0,919 ммоль, 46% выход). ЖХ/МС: время удержания = 2,58 мин, МН<sup>+</sup> = 202,04.

Этап D. (R)-N-(7-Метилхиноксалин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

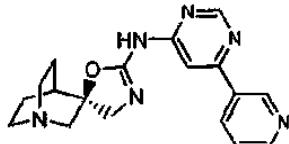


(R)-N-(7-Метилхиноксалин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 23, этап В. Флэш-хроматография на картридже с 120 г сили-

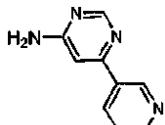
кагеля с 1-3% [9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH] в CHCl<sub>3</sub>, 50 мин, давала 22 мг (7% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,80 (1H, br, s), 8,53 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=8,31 Гц), 7,50 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J=8,56, 1,76 Гц), 4,01 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,66 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,36 (1H, d, J=14,86 Гц), 2,70-3,04 (5H, m), 2,50 (3H, s), 2,15-2,24 (1H, m), 2,13 (1H, br, s), 1,66-1,79 (1H, m), 1,44-1,63 (2H, m). ЖХ/МС: время удержания = 8,67 мин, M<sup>+</sup> = 322,6, M<sup>+</sup> = 324,1.

Пример 244. (R)-N-(6-(Пиридин-3-ил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

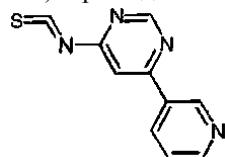


Этап А. 6-(Пиридин-3-ил)пирамидин-4-амин



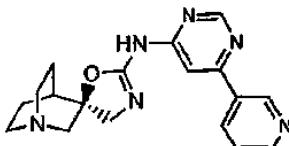
Смесь 6-хлорпирамидин-4-амина (0,324 г, 2,5 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (0,384 г, 3,13 ммоль), H.O<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,795 г, 7,50 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,035 г, 0,050 ммоль) взвешивали в смеси диметоксистана и воды. Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 125°C в течение 20 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (10-60% этилацетат в гексанах). Затем 5-25% 9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат (с получением 6-(пиридин-3-ил)пирамидин-4-амин (0,17 г, 0,987 ммоль, 40% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, (ЖХ/МС) время удержания = 0,31; [M+H]<sup>+</sup> = 173,11.

Этап В. 4-Изотиоцианат-6-(пиридин-3-ил)пирамидин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,682 г, 2,94 ммоль) в дихлорметане и N,N-диметилформамиде при комнатной температуре добавляли 6-(пиридин-3-ил)пирамидин-4-амин (0,337 г, 1,957 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Смесь насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (1-40% этилацетат-гексаны) с получением 4-изотиоцианат-6-метоксикиримидина (0,12 г, 0,56 ммоль, 28,6% выход) в виде оранжевого маслянистого вещества.

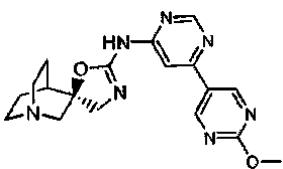
Этап С. (R)-N-(6-(Пиридин-3-ил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



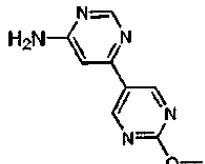
К (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлориду (0,13 г, 0,560 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,46 г, 1,4 ммоль) и 4-изотиоцианат-6-(пиридин-3-ил)пирамидин (0,12 г, 0,56 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (0,26 мл, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-10% [9:1 метанол:гидроксид аммония]-этилацетат) с получением (S)-N-(5-[хлорпиразин-4-ил]-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,182 г, 0,613 ммоль, 35% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,13-9,21 (1H, m), 8,82 (1H, d), 8,63 (1H, dd), 8,44 (1H, dt), 7,56 (1H, dd), 7,31 (1H, s), 4,06 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,20-3,28 (1H, m), 3,08-3,16 (1H, m), 2,72-3,01 (4H, m), 2,00-2,24 (2H, m), 1,52-1,83 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 0,72; [M+H]<sup>+</sup> = 337,2.

Пример 245. (R)-N-(2'-Метокси-4,5'-пирамидин-6-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

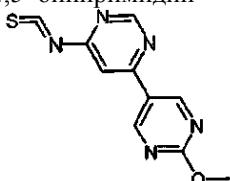


Этап А. 2'-Метокси-4,5'-бипирамидин-6-амин



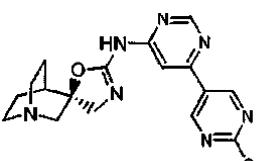
6-Хлорпиримидин-4-амин (0,35 г, 2,70 ммоль), 2-метоксициримидин-5-илбороновую кислоту (0,520 г, 3,38 ммоль), Н.O.<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,859 г, 8,11 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,038 г, 0,054 ммоль) взвешивали в смеси диметоксигэтана и воды (15:2:3 мл). Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 125°C в течение 20 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-5% [9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат]) с получением 6-(пиридин-3-ил)циримидин-4-амин (0,28 г, 1,378 ммоль, 51% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, (ЖХ/МС) время удержания = 0,53; [M+H]<sup>+</sup> = 204,11.

Этап В. 6-Изотиоцианат-2'-метокси-4,5'-бипирамидин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,832 г, 3,58 ммоль) в дихлорметане и N,N-диметилформамиде при комнатной температуре добавляли 2'-метокси-4,5'-бипирамидин-6-амин (0,56 г, 2,76 ммоль). Оранжевую смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Смесь насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетат-гексаны) с получением 4-изотиоцианат-6-метоксициримидина (0,1 г, 0,408 ммоль, 15% выход) в виде оранжевого маслянистого вещества, (ЖХ/МС) время удержания = 2,29; [M+H]<sup>+</sup> = 246,03.

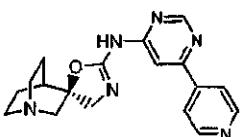
Этап С. (R)-N-(2'-Метокси-4,5'-циримидин-6-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



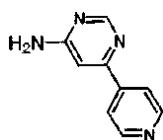
К (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлориду (0,093 г, 0,41 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,33 г, 1 ммоль) и 6-изотиоцианат-2'-метокси-4,5'-бипирамидин (0,1 г, 0,41 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,19 мл, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% [9:1 метанол:гидроксид аммония]-этилацетат) с получением (R)-N-(2'-метокси-4,5'-бипирамидин-6-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,072 г, 0,188 ммоль, 46% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,19 (2H, s), 8,80 (1H, d), 7,24 (1H, br, s), 4,00-4,09 (4H, m), 3,76 (1H, d), 3,23 (1H, s), 3,08-3,15 (1H, m), 2,72-3,04 (4H, m), 1,97-2,22 (2H, m), 1,38-1,85 (3H, m), время удержания = 1,22; [M+H]<sup>+</sup> = 368,22.

Пример 246. (R)-N-(6-(Пиридин-4-ил)циримидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

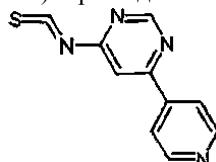


Этап А. 6-(Пиридин-4-ил)циримидин-4-амин



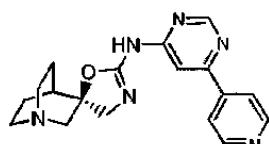
6-Хлорпиримидин-4-амин (0,324 г, 2,5 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (0,384 г, 3,13 ммоль),  $\text{H.O}_2\text{CO}_3$  (0,795 г, 7,50 ммоль) и хлорида бис(трифенилfosфин)палладия(II) (0,035 г, 0,050 ммоль) взвешивали в смеси диметоксистана и воды (15:2:3 мл). Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 125°C в течение 20 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% [9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат]) с получением 6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-амина (0,15 г, 0,871 ммоль, 35% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, (ЖХ/МС) время удержания = 0,30;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173,11$ .

Этап В. 4-Изотиоцианат-6-(пиридин-4-ил)пиримидин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2( $^1\text{H}$ )-она (0,601 г, 2,59 ммоль) в дихлорметане и  $\text{N},\text{N}$ -диметилформамиде при комнатной температуре добавляли 6-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-амин (0,297 г, 1,725 ммоль). Оранжевую смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Смесь насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетат-гексаны) с получением 4-изотиоцианат-6-(пиридин-4-ил)пиримидина (0,055 г, 0,257 ммоль, 15% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета, (ЖХ/МС) время удержания = 1,46;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215,09$ .

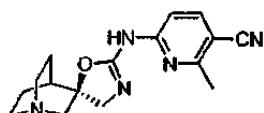
Этап С. (R)-N-(6-(Пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



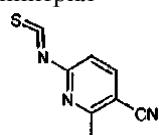
К (S)-3-(аминометил)хинукилину-3-олу (0,059 г, 0,257 ммоль) в  $\text{N},\text{N}$ -диметилформамиде (15 мл) добавляли  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (0,209 г, 0,642 ммоль) и 4-изотиоцианат-6-(пиридин-4-ил)пиримидин (0,055 г, 0,257 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли  $\text{N},\text{N}'$ -дизопропилкарбодиимид (0,12 мл, 0,77 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-10% [9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат]) с получением (R)-N-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,014 г, 0,04 ммоль, 16% выход) в виде желтой пленки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,85 (1H, d), 8,67 (2H, dd), 8,04 (2H, dd), 7,34 (1H, br, s), 4,06 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,23 (1H, d), 3,10 (1H, d), 2,70-2,99 (4H, m), 2,01-2,22 (2H, m), 1,53-1,86 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 0,42;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,14$ .

Пример 247. (R)-6-(4Н-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)-2-метилникотинитрил



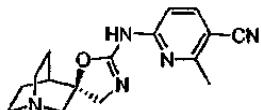
Этап А. 6-Изотиоцианат-2-метилникотинитрил



К 6-амино-2-метилникотинитрилу (0,41 г, 3,08 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2( $^1\text{H}$ )-он (0,75 г, 3,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 25-100% этилацетат/гексан) с получением 6-изотиоцианат-2-метилникотинитрила (0,52 г, 2,97 ммоль, 96% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,36 (d,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,39 (d,  $J=8,24$  Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,09;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176,0$ .

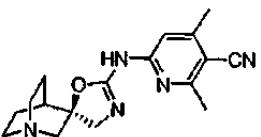
Этап В. (R)-6-(4H-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)-2-метилникотиннитрил



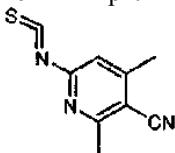
К 6-изотиоцианат-2-метилникотиннитрилу (0,25 г, 1,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли триэтиламин (0,5 мл, 3,666 ммоль) и 3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорид (0,33 г, 1,46 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Затем продукт обрабатывали N,N-диметилформамидом (20 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,67 мл, 4,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-6-(4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)-2-метилникотиннитрила (0,09 г, 0,3 ммоль, 21% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,11 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,93 Гц, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,89 (d, J=10,38 Гц, 2H), 3,63 (d, J=10,38 Гц, 3H), 3,00 (s, 5H), 2,72-2,80 (m, 4H), 2,64-2,69 (m, 5H), 2,60 (s, 7H), 2,00 (d, J=2,14 Гц, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,58 (s, 5H), 1,42-1,50 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,48; [M+H]<sup>+</sup> = 298,13.

Пример 248. (R)-6-(4H-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)-2,4-диметилникотиннитрил



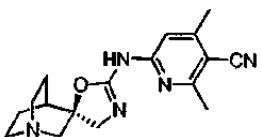
Этап А. 6-Изотиоцианат-2,4-диметилникотиннитрил



К 6-амино-2,4-диметилникотиннитрилу (0,14 г, 0,95 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,23 г, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 25-100% этилацетат/гексан) с получением 6-изотиоцианат-2,4-диметилникотиннитрила (0,15 г, 0,79 ммоль, 83% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,37 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,40; [M+H]<sup>+</sup> = 190.

Этап В. (R)-6-(4H-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)-2,4-диметилникотиннитрил

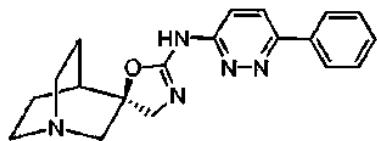


К 6-изотиоцианат-2,4-диметилникотиннитрилу (0,09 г, 0,48 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли триэтиламин (0,17 мл, 1,19 ммоль) и 3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорид (0,11 г, 0,49 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Затем продукт обрабатывали N,N-диметилформамидом (20 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,22 мл, 1,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-6-(4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)-2,4-диметилникотиннитрила (0,10 г, 0,32 ммоль, 66% выход) в виде белого порошка.

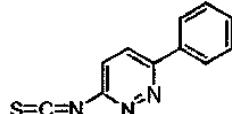
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,08 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,88 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,61 (d, J=10,38 Гц, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 4H), 2,31-2,39 (m, 4H), 1,99 (s, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,78; [M+H]<sup>+</sup> =

312,1.

Пример 249. (R)-N-(6-Фенилпиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

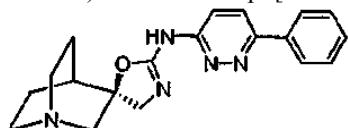


Этап А. 3-Изотиоцианат-6-фенилпиридин



3-Изотиоцианат-6-фенилпиридин синтезировали с использованием методики примера 23, этап В. Флэш-хроматография на картридже с 120 г силикагеля с 0-25% EtOAc в гексане, 25 мин, при 35 мл/мин давала 420 мг (49% выход). ЖХ/МС: время удержания = 2,17 мин,  $MH^+$  = 214,06.

Этап В. (R)-N-(6-Фенилпиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

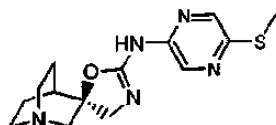


(R)-N-(6-Фенилпиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 23, этап В. Флэш-хроматография на картридже с 160 г силикагеля с 1-4% [9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH] в CHCl<sub>3</sub>, 50 мин, при 40 мл/мин, давала 67 мг (R)-N-(6-фенилпиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин (17% выход).

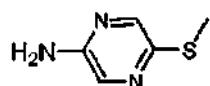
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,61 (1H, br, s), 7,95-7,99 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=9,32 Гц), 7,39-7,52 (3H, m), 7,22 (1H, частичный d), 3,97 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,64 (1H, d, J=9,32 Гц), 3,37 (1H, dd, J=14,73, 1,38 Гц), 2,69-3,06 (5H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,14 (1H, br, s), 1,66-1,79 (1H, m), 1,45-1,60 (2H, m).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 7,87-8,02 (3H, m), 7,44-7,55 (3H, m), 7,13-7,29 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=9,82 Гц), 3,74 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,17 (2H, dd, J=49,35, 14,60 Гц), 2,73-3,04 (4H, m), 2,16 (2H, br, s), 1,55-1,85 (3H, m). ЖХ/МС: время удержания = 0,82 мин,  $MH^+$  = 334,2,  $MH^+$  = 336,2.

Пример 250. (R)-N-(5-(Метилтио)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

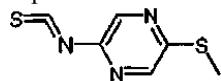


Этап А. 5-(Метилтио)пиразин-2-амин



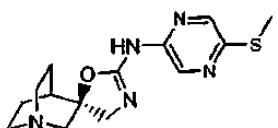
К раствору 5-бромпиразин-2-амина (2 г, 11,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли тиометоксид натрия (1,611 г, 22,99 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч и концентрировали. Остаток обрабатывали водой и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-10% [9:метанол:гидроксид аммония-этилацетат]) с получением 6-(пиридин-3-ил)пиридин-4-амина (0,15 г, 0,871 ммоль, 35% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, (ЖХ/МС) время удержания = 0,91;  $[M+H]^+$  = 141,89.

Этап В. 2-Изотиоцианат-5-(метилтио)пиразин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (1,069 г, 4,60 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре добавляли 5-(метилтио)пиразин-2-амин (0,50 г, 3,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Смесь насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетат-гексаны) с получением 2-изотиоцианат-5-(метилтио)пиразина (0,545 г, 0,257 ммоль, 84% выход) в виде оранжевого маслянистого вещества, (ЖХ/МС) время удержания = 2,65;  $[M+H]^+$  = 184,02.

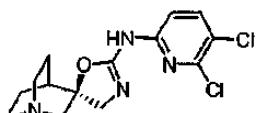
Этап С. (R)-N-(5-(Метилтио)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



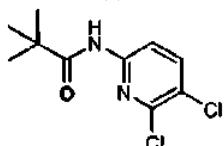
К (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлориду (0,375 г, 1,637 ммоль) в диметилформамиде добавляли  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (1,333 г, 4,09 ммоль) и 2-изотиоцианат-5-(метилтио)пиразин (0,3 г, 1,637 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли  $\text{N},\text{N}'$ -дизопропилкарбодиимид (0,765 мл, 4,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% 9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат) с получением (R)-N-(5-(метилтио)пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,014 г, 0,04 ммоль, 16% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, Т<sub>P</sub> 155-160°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,13 (1H, d), 8,06 (1H, s), 3,96 (1H, d), 3,66 (1H, d), 3,20 (1H, d), 3,08 (1H, d), 2,87-2,96 (2H, m), 2,72-2,82 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,00-2,19 (2H, m), 1,51-1,81 (3H, m), H, d), 3,08 (1H, d), 2,87 (1H, d), 2,96 (1H, d), 2,70-2,99 (4H, m), 2,01-2,22 (2H, m), 2,52-1,86 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 1,01; [M+H]<sup>+</sup> = 306,12.

Пример 251. (R)-N-(5,6-Дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



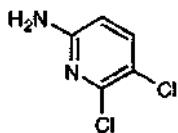
Этап А. N-(5,6-Дихлорпиридин-2-ил)пиваламид



К раствору N-(6-хлорпиридин-2-ил)пиваламида, синтезированного согласно J. Org. Chem. 2005, 70, 1771, (1,02 г, 4,80 ммоль) в хлороформе (25 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (0,62 г, 4,67 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником на масляной бане в течение 3 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры на протяжении ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и повторно растворяли в ДМФ (15 мл). Добавляли еще 480 мг 1-хлорпирролидин-2,5-диона и полученный раствор нагревали на протяжении ночи на масляной бане при 95-100°C. Затем снова охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу промывали двукратно дополнительным количеством этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме, ТСХ (10% этилацетат/гексан) выявляла достоверное пятно при Rf 0,6 с пятнами меньшего размера при Rf 0,4 и 0,2. Материал очищали с использованием Biotage в 5-10% этилацетате/гексане, собирая фракцию с Rf 0,6 с получением 790 мг (66%) твердого вещества белого цвета, N-(5,6-дихлорпиридин-2-ил)пиваламида.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ млн<sup>-1</sup> 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 1,31 (s, 10H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,85; [M+H]<sup>+</sup> = 248,8.

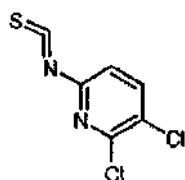
Этап В. 5,6-Дихлорпиридин-2-амин



Смесь N-(5,6-дихлорпиридин-2-ил)пиваламида (790 мг, 3,20 ммоль), соляной кислоты, 37% (1,25 мл), воды (1,25 мл) и EtOH (3 мл) нагревали в течение 4 ч на масляной бане при 85-90°C, ЖХ/МС выявляли почти полное превращение в продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь выпаривали до небольшого объема, затем переносили на разделительную воронку, где разделяли между водным раствором карбоната натрия и этилацетатом. Слои разделяли. Водную фазу снова отмывали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Фильтровали и выпаривали с получением твердого вещества белого цвета. Материал очищали с использованием колонки Biotage в 20% этилацетате/гексане, собирая главный компонент. Получали 5,6-дихлорпиридин-2-амин (0,49 г, 2,98 ммоль, 93%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ млн<sup>-1</sup> 7,44 (d,  $J=8,55$  Гц, 1H), 6,36 (d,  $J=8,24$  Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,28; [M+H]<sup>+</sup> = 164,8.

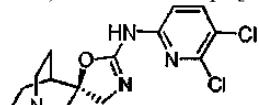
Этап С. 5,6-Дихлор-2-изотиоцианатпиридин



К 5,6-дихлорпиридин-2-амину (0,47 г, 2,88 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,68 г, 2,94 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 25-100% этилацетат/гексан) с получением 2,3-дихлор-6-изотиоцианатпиридина (0,48 г, 2,34 ммоль, 81% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,26 (d, J=8,55 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,24 Гц, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 2,83; [M+H]<sup>+</sup> = 204,8.

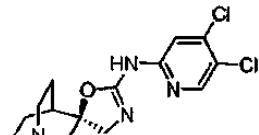
Этап D. (R)-N-(5,6-Дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



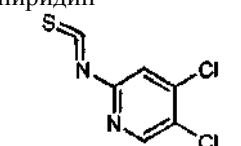
К 2,3-дихлор-6-изотиоцианатпиридину (0,47 г, 2,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли триэтиламин (0,8 мл, 5,7 ммоль) и 3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлорид (0,54 г, 2,34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Затем продукт обрабатывали N,N-диметилформамидом (20 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (1,07 мл, 6,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-N-(5,6-дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,36 г, 1,08 ммоль, 47% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,31 (d, J=1,22 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,85 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,57 (d, J=10,38 Гц, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 3H), 2,65 (t, J=7,78 Гц, 3H), 2,00 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,58 (dd, J=7,48, 2,90 Гц, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,41-1,49 (m, 2H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,81; [M+H]<sup>+</sup> = 327,1.

Пример 252. (R)-N-(4,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

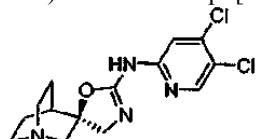


Этап А. 4,5-Дихлор-2-изотиоцианатпиридин



К 4,5-дихлорпиридин-2-амину (0,25 г, 1,53 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,36 г, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 25-100% этилацетат/гексан) с получением 4,5-дихлор-2-изотиоцианатпиридина (0,26 г, 1,27 ммоль, 83% выход) в виде белого порошка. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

Этап В. (R)-N-(4,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

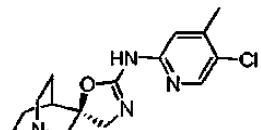


К 4,5-дихлор-2-изотиоцианатпиридину (0,25 г, 1,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли триэтиламин (0,43 мл, 3,05 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлорид (0,29 г, 1,24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную

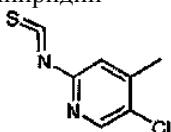
мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Затем продукт обрабатывали N,N-диметилформамидом (20 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,57 мл, 3,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-N-(4,5-дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,09 г, 0,27 ммоль, 22% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,81 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,10 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,83 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,57 (d, J=9,77 Гц, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,65 (t, J=7,78 Гц, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,78; [M+H]<sup>+</sup> = 327,0.

Пример 253. (R)-N-(5-Хлор-4-метилпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



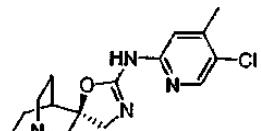
Этап А. 5-Хлор-2-изотиоцианат-4-метилпиридин



К 5-хлор-4-метилпиридин-2-амину (0,41 г, 2,88 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,70 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 25100% этилацетат/гексан) с получением 5-хлор-2-изотиоцианат-4-метилпиридина (0,45 г, 2,44 ммоль, 85% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), (ЖХ/МС) время удержания = 2,79; [M+H]<sup>+</sup> = 184,9.

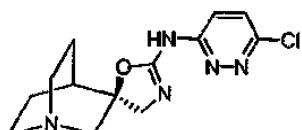
Этап В. (R)-N-(5-Хлор-4-метилпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



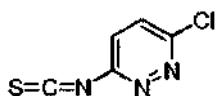
К 5-хлор-2-изотиоцианат-4-метилпиридину (0,37 г, 2,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли триэтиламин (0,7 мл, 5,0 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлорид (из этапа В примера 17) (0,47 г, 2,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Затем продукт обрабатывали N,N-диметилформамидом (20 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,94 мл, 6,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-N-(5-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,19 г, 0,61 ммоль, 30,3% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,79 (s, 1H), 8,08-8,15 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,82 (d, J=8,55 Гц, 2H), 3,55 (d, J=10,38 Гц, 2H), 2,93-3,02 (m, 5H), 2,71-2,80 (m, 5H), 2,66 (t, J=7,63 Гц, 4H), 2,23-2,29 (m, 7H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,53-1,62 (m, 5H), 1,41-1,49 (m, J=12,55, 9,88, 7,02, 2,29 Гц, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,72; [M+H]<sup>+</sup> = 307,1.

Пример 254. (R)-N-(6-Хлорпиридиазин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

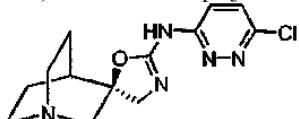


Этап А. 3-Хлор-6-изотиоцианатпиридин



3-Хлор-6-изотиоцианатпиридазин синтезировали с использованием методики примера 218, этап В. Флэш-хроматография на картридже с 120 г силикагеля с 0-25% EtOAc в гексане, 25 мин, при 35 мл/мин, давала 213 мг (31% выход). ЖХ/МС: время удержания = 1,25 мин,  $MH^+ = 172,00$ .

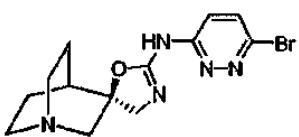
Этап В. (R)-N-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



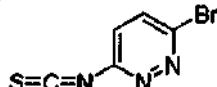
(R)-N-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 218, этап В. Флэш-хроматография на картридже с 160 г силикагеля с 1-3% [9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH] в CHCl<sub>3</sub>, 50 мин, при 40 мл/мин, давала 29 мг (8% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,27 (1H, br, s), 7,28 (1H, d, J=9,07 Гц), 7,10 (1H, d, J=9,07 Гц), 3,95 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,62 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,34 (1H, dd, J=14,98, 1,64 Гц), 2,67-3,04 (5H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,12 (1H, br, s), 1,65-1,79 (1H, m), 1,45-1,61 (2H, m). ЖХ/МС: время удержания = 0,62 мин,  $MH^+ = 292,1$ ,  $MH^+ = 294,1$ .

Пример 255. (R)-N-(6-Бромпиридазин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

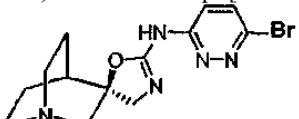


Этап А. 3-Бром-6-изотиоцианатпиридазин



3-Бром-6-изотиоцианатпиридазин синтезировали с использованием методики примера 218, этап В. Флэш-хроматография на картридже с 120 г силикагеля с 0-25% EtOAc в гексане, 25 мин, при 35 мл/мин, давала 364 мг (42% выход). ЖХ/МС: время удержания = 1,34 мин,  $MH^+ = 215,92$ .

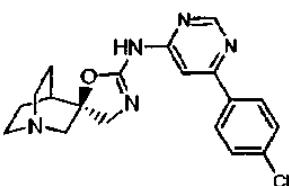
Этап В. (R)-N-(6-Бромпиридазин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-Бромпиридазин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 218, этап Е. Флэш-хроматография на картридже с 160 г силикагеля с 1-3% [9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH] в CHCl<sub>3</sub>, 50 мин, при 40 мл/мин, давала 211 мг (37% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,23 (1H, br, s), 7,37 (1H, d, J=9,07 Гц), 6,97 (1H, d, J=9,07 Гц), 3,92 (1H, d, J=9,57 Гц), 3,59 (1H, d, J=9,82 Гц), 3,29 (1H, dd, J=14,98, 1,64 Гц), 2,63-2,99 (5H, m), 2,04-2,19 (2H, m), 1,59-1,74 (1H, m), 1,39-1,58 (2H, m). ЖХ/МС: время удержания = 0,64 мин,  $MH^+ = 336,1$ ,  $MH^+ = 338,0$ .

Пример 256. (R)-N-(6-(4-Хлорфенил)пиrimидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



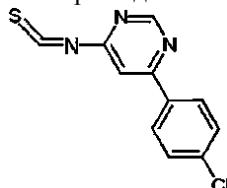
Этап А. 6-(Пиридин-4-ил)пиrimидин-4-амин



Смесь 6-хлорпиrimидин-4-амина (0,324 г, 2,5 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (0,489 г, 3,13 ммоль), Н<sub>о</sub>.<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,795 г, 7,50 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,035 г, 0,050 ммоль) взвешивали в смеси ДМЭ/EtOH/вода (15:2:3 мл). Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе

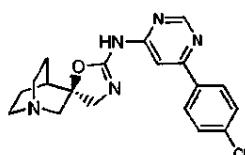
при 125°C в течение 20 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-15% [9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат] с получением 6-(пиридин-3-ил)пирамидин-4-амина (0,3 г, 0,871 ммоль, 58,4% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, (ЖХ/МС) время удержания = 1,42;  $[M+2H]^+$  = 207,91.

Этап В. 4-(4-Хлорфенил)-6-изотиоцианатпирамидин



К ярко-оранжевому раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,666 г, 2,87 ммоль) в дихлорметане N,N-диметилформамиде при комнатной температуре добавляли 6-(4-хлорфенил)пирамидин-4-амин (0,59 г, 2,87 ммоль). Оранжевую смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Смесь насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетат-гексаны) с получением 4-(4-хлорфенил)-6-изотиоцианатпирамидина (0,322 г, 1,300 ммоль, 45% выход) в виде оранжевого маслянистого вещества, (ЖХ/МС) время удержания = 2,82;  $[M]^+$  = 248,03.

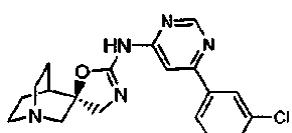
Этап С. (R)-N-(6-(4-Хлорфенил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



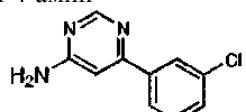
К (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлориду (0,298 г, 1,300 ммоль) в диметилформамиде добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,059 г, 3,25 ммоль) и 4-(4-хлорфенил)-6-изотиоцианатпирамидин (0,322 г, 1,300 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,608 мл, 3,90 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% 9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат) с получением (R)-N-(пиридин-4-ил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,104 г, 0,276 ммоль, 21% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,54 (1H, br, s), 8,83 (1H, d), 7,89-8,04 (2H, m), 7,41-7,54 (2H, m), 7,33 (1H, br, s), 4,02 (1H, d), 3,71 (1H, d), 3,42 (1H, d), 2,73-3,15 (5H, m), 2,10-2,31 (2H, m), 1,46-1,89 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 1,92;  $[M]^+$  = 370,35.

Пример 257. (R)-N-(6-(3-Хлорфенил)пирамидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

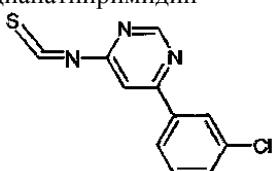


Этап А. 6-(3-Хлорфенил)пирамидин-4-амин



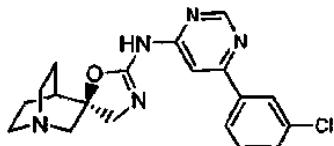
Смесь 6-хлорпирамидин-4-амина (0,324 г, 2,5 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (0,489 г, 3,13 ммоль), Н.O.<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,795 г, 7,50 ммоль) и хлорида бис(трифенилfosфин)палладия(II) (0,035 г, 0,050 ммоль) взвешивали в смеси ДМЭ/EtOH/вода (15:2:3 мл). Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 125°C в течение 20 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (30-70% этилацетат в гексанах) с получением 6-(3-хлорфенил)пирамидин-4-амина (0,47 г, 2,286 ммоль, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, (ЖХ/МС) время удержания = 1,45;  $[M+2H]^+$  = 208,05.

Этап В. 4-(3-Хлорфенил)-6-изотиоцианатпирамидин



К ярко-оранжевому раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,486 г, 2,091 ммоль) в дихлорметане/N,N-диметилформамиде при комнатной температуре добавляли 6-(3-хлорфенил)пиrimидин-4-амин (0,43 г, 2,091 ммоль). Оранжевую смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, ЖХ/МС выявляли пик желаемого продукта как главный пик. Смесь насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетат-гексаны) с получением 4-(3-хлорфенил)-6-изотиоцианатпиrimидина (0,12 г, 0,484 ммоль, 23% выход) в виде оранжевого маслянистого вещества, (ЖХ/МС) время удержания = 2,15; [M]<sup>+</sup> = 248,31.

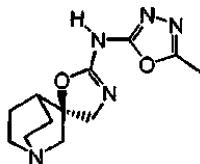
Этап С. (R)-N-(6-(3-Хлорфенил)пиrimидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



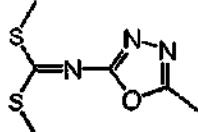
К (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-олу дигидрохлориду (0,111 г, 0,484 ммоль) в диметилформамиде добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,359 г, 1,211 ммоль) и 4-(3-хлорфенил)-6-изотиоцианатпиrimидин (0,12 г, 0,484 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,226 мл, 1,453 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25%). Затем 2-10% 9:1 метанол:гидроксид аммония-этилацетат с получением (R)-N-(6-(3-хлорфенил)пиrimидин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,086 г, 0,221 ммоль, 46% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,82 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,93 (1H, ddd), 7,43-7,52 (2H, m), 7,35 (1H, br, s), 4,13 (1H, d), 3,93 (1H, d), 3,63-3,81 (2H, m), 3,42-3,53 (1H, m), 3,30-3,40 (3H, m), 2,46 (1H, d), 2,26-2,40 (1H, m), 1,88-2,16 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 1,90; [M]<sup>+</sup> = 370,28.

Пример 258. (R)-N-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



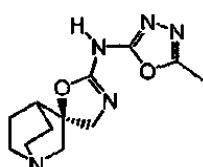
Этап А. Диметил 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-илкарбонимидодитиоат



К раствору 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-амина (1,92 г, 20 ммоль) в ДМФ (10 мл) медленно на протяжении 10 мин добавляли Н.о.ОН (20 М, 2 мл), CS<sub>2</sub> (3 мл), Н.о.ОН (20 М, 2 мл) и йодметан (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выливали в 20 мл воды. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением желаемого продукта, диметил-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-илкарбонимидодитиоата в виде белого твердого вещества (1,45 г, 35,7%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,63 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), (ЖХ/МС) время удержания = 1,66; [M+H]<sup>+</sup> = 203,91.

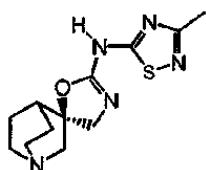
Этап В. (R)-N-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина



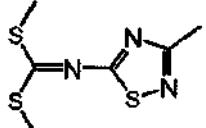
Смесь диметил-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-илкарбонимидодитиоата (260 мг, 1,28 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-олу дигидрохлоридом (200 мг, 1,28 ммоль) и карбоната цезия (876 мг, 2,69 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали на колонке Biotage с силикагелем (100% этилацетат, затем 10-35% 9:1 метанол:гидроксид аммония-хлороформ) с получением желаемого продукта, (R)-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (192 мг, 54,1%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 4,05 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) [M+H]<sup>+</sup> = 264,05, время удержания 0,16 мин.

Пример 259. (R)-N-(3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



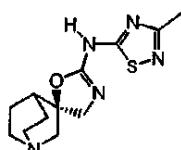
Этап А. Диметил 3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-илкарбонимидодитиоат



К раствору 3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-амина (2,3 г, 20 ммоль) в ДМФ (10 мл) медленно на протяжении 10 мин добавляли Н.о.ОН (20 М, 2 мл), CS<sub>2</sub> (3 мл), Н.о.ОН (20 М, 2 мл) и йодметан (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выливали в 20 мл воды. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением неочищенного диметил 3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-илкарбонимидодитиоата в виде твердого вещества желтого цвета (2,3 г, 52,5%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,67 (s), 2,62 (s), MC [M+H] = 219,85.

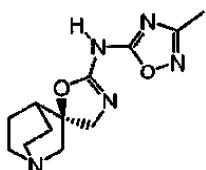
Этап В. (R)-N-(3-Метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



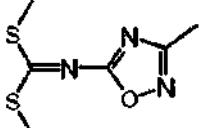
Смесь диметил-3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-илкарбонимидодитиоата (281 мг, 1,28 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (200 мг, 1,28 ммоль) и карбоната цезия (876 мг, 2,69 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали на колонке Biotage с силикагелем (100% этилацетат, затем 10-35% 9:1 метanol:гидроксид аммония-хлороформ) с получением желаемого продукта, (R)-N-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-5-амина (147,8 мг, 40,5%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 4,01-3,99 (d, 1H), 3,72-3,70 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,01-2,9 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,21-2,0 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), MC (ЖХ/МС) [M+H] = 279,99, Время удержания = 0,2 мин.

Пример 260. (R)-N-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

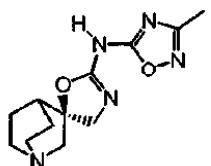


Этап А. Диметил 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-илкарбонимидодитиоат



К раствору 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-амина (490 мг, 4,94 ммоль) в ДМФ (5 мл) медленно на протяжении 10 мин добавляли Н.о.ОН (20 М, 2 мл), CS<sub>2</sub> (1 мл), Н.о.ОН (20 М, 0,5 мл) и йодметан (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь становилась очень густой и к ней добавляли 20 мл воды. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением неочищенного диметил-3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-илкарбонимидодитиоата в виде твердого вещества желтого цвета (770 мг, 77%), MC (ЖХ/МС) [M+H] = 203,91; время удержания = 1,84 мин. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

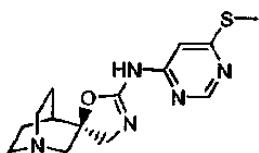
Этап В. (R)-N-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



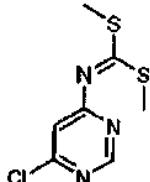
Смесь диметил-3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-илкарбонимидодитиоата (280 мг, 1,37 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (215 мг, 1,37 ммоль) и карбоната цезия (942 мг, 2,89 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали на колонке Biotage с силикагелем (100% этилацетат, затем 10-35% 9:1 метанол:гидроксид аммония-хлороформ) с получением желаемого продукта, (R)-N-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-5-амина (198 мг, 51,9%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 4,1-4,0 (d, 1H), 3,8-3,7 (d, 1H), 3,4-3,2 (d, 1H), 3,2-3,1 (d, 1H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,2-2,0 (m, 1H), 1,9-1,6 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) [M+H]<sup>+</sup> = 264,05; время удержания = 0,26 мин.

Пример 261. (R)-N-(6-(Метилтио)пиrimидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

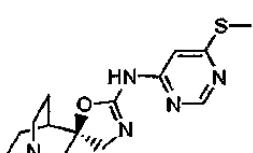


Этап А. Диметил-6-хлорпиrimидин-4-илкарбонимидодитиоат



К раствору 6-хлорпиrimидин-4-амина (1,295 г, 10 ммоль) в N,N-диметилформамиде (12 мл) добавляли по каплям Н.о.OH (1 мл, 20,00 ммоль, 20 M), CS<sub>2</sub>(1,5 мл, 24,88 ммоль), Н.о.OH (1 мл, 20,00 ммоль, 20 M) и йодметан (1,5 мл, 23,99 ммоль) с 15-минутными интервалами. Перемешивание продолжали в течение 1,5 ч и смесь выливали в воду. Твердое вещество оранжевого цвета отделяли, промывали водой, сушили и заново выкристаллизовывали из метанола с получением диметил-6-хлорпиrimидин-4-илкарбонимидодитиоата (0,966 г, 4,13 ммоль, 41,3% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, (ЖХ/МС) время удержания = 2,39; [M+H]<sup>+</sup> = 234,08.

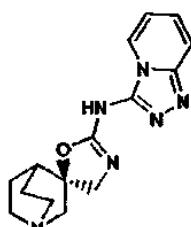
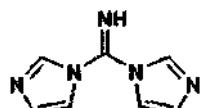
Этап В. (R)-N-(6-(Метилтио)пиrimидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлориду (0,9 г, 3,93 ммоль) в диметилформамиде добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,69 г, 8,25 ммоль) и диметил 6-хлорпиrimидин-4-илкарбонимидодитиоат (0,964 г, 4,12 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-15% 9:1 гидроксид аммония-этилацетат) с получением ((R)-N-(6-(метилтио)пиrimидин-4-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,21 г, 0,72 ммоль, 48,2% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,43 (1H, br, s), 8,55 (1H, d), 6,78 (1H, br, s), 3,98 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,37 (1H, dd), 2,72-3,06 (5H, m), 2,51 (3H, s), 2,08-2,24 (2H, m), 1,69-1,81 (1H, m), 1,41-1,64 (2H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 0,93; [M+H]<sup>+</sup> = 306,29.

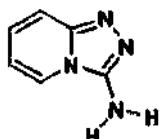
Пример 262. (R)-N-([1,2,4]Триазол[4,3-а]пиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

Этап А. Ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метанимин

К раствору <sup>1</sup>H-имидазола (42 г, 617 ммоль) в дихлорметане (1 л) добавляли бромид цианогена (22,5, 212 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, оставляли охлаждаться до комнатной температуры и твердое вещество белого цвета отфильтровывали. Фильтрат концентрировали до 100 мл и хранили в холодильнике в течение 3 суток. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с получением 8 г ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метанимина (49,6 ммоль, 8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ млн<sup>-1</sup> 8,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).

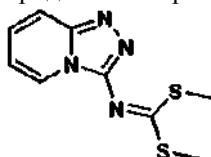
Этап В. [1,2,4]Триазол[4,3-а]пиридин-3-амин



К раствору 2-гидразинилпиридинина (5,2 г, 47,6 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли ди(<sup>1</sup>H-имидазол-1-ил)метанимин (7,8 г, 48,4 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Неочищенную смесь выпаривали и очищали на колонке Biotage с силикагелем (0-25%, метанол-метиленхлорид), собирая пятно фиолетового цвета, [1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3-амин (4,7 г, 35 ммоль, 73,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ млн<sup>-1</sup> 8,05-8,0 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,08-7,0 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), МС (ЖХ/МС) [M+H] = 134,98; время удержания = 0,1 мин.

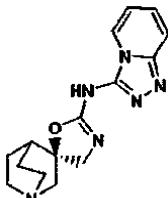
Этап С. Диметил[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3-илкарбонимидодитиоат



К раствору [1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3-амина (300 мг, 2,24 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли Н.о.ОН (20 М, 0,25 мл), CS<sub>2</sub> (0,5 мл), Н.о.ОН (20 М, 0,25 мл) и йодметан (0,5 мл) медленно на протяжении 10 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли 10 мл воды. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и сушили с получением 230 мг диметил[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3-илкарбонимидодитиата (0,96 ммоль, 43,1%), твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,17 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,24-7,22 (t, 1H), 6,84-6,80 (t, 1H), 2,71-2,68 (d, 6H), МС (ЖХ/МС) [M+H] = 238,94; время удержания = 1,26 мин.

Этап D. (R)-N-((1,2,4)Триазол[4,3-а]пиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

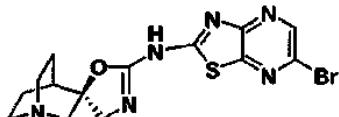


Смесь диметил[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3-илкарбонимидотиата (120 мг, 0,50 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (120 мг, 0,76 ммоль) и карбоната цезия (492 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали при температуре 70°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке Biotage с силикагелем (100% этилацетат, затем 10-35% 9:1 метанол:гидроксид аммония-хлороформ) с получением желаемого продукта, (R)-N-((1,2,4)триазол[4,3-а]пиридин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (97,2 мг, 61,5%).

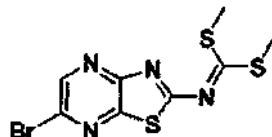
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,2-8,1 (d, 1H), 7,6-7,5 (d, 1H), 7,2-7,1 (t, 1H), 6,7-6,6 (t, 1H), 4,1-4,0

(d, 1H), 3,7-3,6 (d, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H), 3,1-2,7 (m, 5H), 2,4-2,2 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), МС [ЖХ/МС]  $[M+H]^+$  = 299,3; время удержания = 1,22 мин.

Пример 263. ((R)-N-(6-Бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



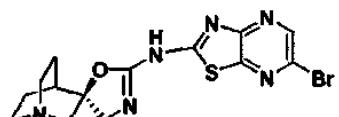
Этап А. Диметил-6-бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-илкарбонимидодитиоат



К взвеси 6-бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-амина (700 мг, 3,03 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 16,0М гидроксид натрия (400 мкмоль, 6,40 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (450 мл, 7,57 ммоль) и полученную красновато-коричневую смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 16М гидроксида натрия (400 мкл, 6,40 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодометан (450 мкл, 7,27 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин. После чего выпадал обильный желтый осадок. Смесь выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением диметил-6-бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-илкарбонимидодитиоата (680 мг, 67% выход) в виде твердого вещества желтого цвета достаточной чистоты, чтобы использовать его без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,63 (s, 1H) 2,68 (s, 6H).

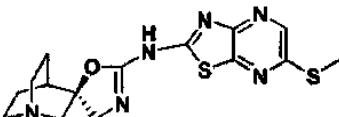
Этап В. (R)-N-(6-Бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



Смесь диметил-6-бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-илкарбонимидодитиоата (300 мг, 0,895 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (210 мг, 0,895 ммоль) и карбоната цезия (600 мг, 1,79 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) нагревали при 100°C на масляной бане в течение 2 ч в открытой колбе, постоянно пропуская через раствор азот для удаления метантиола. Через 2 ч ТСХ демонстрировала, что реакция была завершена. Поэтому смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и концентрировали в вакууме. Смесь экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали, концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% 9:1 метanol: гидроксид аммония-хлороформ). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(6-бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (200 мг, 57% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,39 (br, s, 1H), 8,48 (s, 1H), 4,05 (d,  $J=9,79$  Гц, 1H), 3,72 (d,  $J=9,79$  Гц, 1H), 3,42 (dd,  $J=15,06, 1,76$  Гц, 1H), 2,73-3,08 (m, 5H), 2,10-2,22 (m, 2H), 1,73-1,84 (m,  $J=14,09, 9,94, 4,17, 4,17$  Гц, 1H), 1,52-1,65 (m, 2H), МС [ЖХ/МС] время удержания = 1,29;  $[M+H]^+$  = 394,99.

Пример 264. R)-N-(6-(Метилтио)тиазол[5,4-б]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

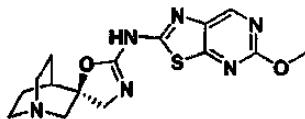


Смесь диметил-6-бромтиазол[5,4-б]пиразин-2-илкарбонимидодитиоата из этапа А примера 263 (100 мг, 0,298 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (68 мг, 0,298 ммоль) и карбоната цезия (100 мг, 0,60 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) помещали 1-дражмовый сосуд и нагревали на 100-градусной масляной бане в течение 1 ч. Затем добавляли тиометоксид натрия (100 мг, 1,43 ммоль) и смесь нагревали на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (20 мл) и полученные твердые вещества собирали путем фильтрования и затем очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% 9:1 метanol:гидроксид аммония-хлороформ). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(6-(метилтио)тиазол[5,4-б]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (52 мг, 46% выход).

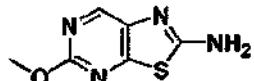
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,39 (br, s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,03 (d,  $J=9,77$  Гц, 1H), 3,70 (d,  $J=9,77$  Гц, 1H), 3,41 (dd,  $J=14,95, 1,83$  Гц, 1H), 2,73-3,10 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,47-1,86 (m, 3H),

МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,04;  $[M+H]^+$  = 363,04.

Пример 265. (R)-N-(5-Метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



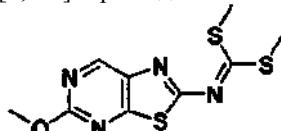
Этап А. 5-Метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-амин



Этил-5-хлортиазол[5,4-d]пиримидин-2-илкарбамат (250 мг, 0,966 ммоль) взвешивали в MeOH (10 мл) и добавляли 25% раствор (w/w) метоксида натрия в метаноле (10 мл, 46,3 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи, охлаждали до комнатной температуры, выливали в равный объем воды и экстрагировали хлороформом (4×). В водной фазе по-прежнему присутствовало значительное количество соединения. Поэтому ее концентрировали до получения остатка, а затем растворяли в небольшом количестве 1N HCl (не достаточного, чтобы закислить раствор) и вновь экстрагировали EtOAc (5×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Таким образом получали 5-метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-амин (144 мг, 0,790 ммоль, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,43 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,73;  $[M+H]^+$  = 183,03.

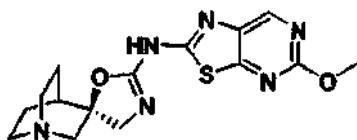
Этап В. Диметил-5-метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-илкарбонимидодитиоат



К взвеси 5-метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-амина (911 мг, 5,00 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 20,0 М гидроксид натрия (500 мкл, 10,00 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (750 мл, 12,50 ммоль) и полученную красновато-коричневую смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 20 М гидроксида натрия (500 мкл, 10,00 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодометан (750 мкл, 12,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин. После чего выпадал обильный желтый осадок. Смесь выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением твердого вещества желтого цвета, которое дополнительно очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) с получением диметил-5-метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-илкарбонимидодитиоата (380 мг, 27% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 8,90 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,66 (s, 6H).

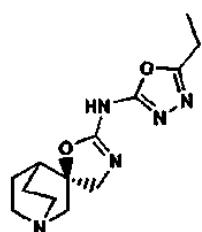
Этап С. (R)-N-(5-Метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



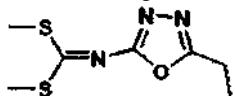
Смесь диметил-5-метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-илкарбонимидодитиоата (100 мг, 0,349 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (80 мг, 0,349 ммоль) и карбоната цезия (228 мг, 0,698 ммоль) в ДМФ (1,7 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением (R)-N-(5-метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (78 мг, 64% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 9,12 (br, s, 1H), 8,63 (s, 1H), 3,95-4,18 (m, 4H), 3,71 (d,  $J=9,77$  Гц, 1H), 3,41 (d,  $J=15,26$  Гц, 1H), 2,74-3,10 (m, 5H), 2,11-2,27 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,66;  $[M+H]^+$  = 347,0.

Пример 266. (R)-N-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



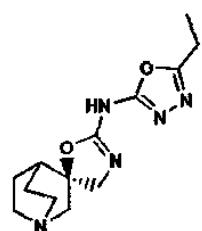
Этап А. Диметил-5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-илкарбонимидодитиоат



К раствору 5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-амина (2,26 г, 20 ммоль) в ДМФ (10 мл) медленно на протяжении 10 мин добавляли NaOH (20 М, 2 мл), CS<sub>2</sub> (3 мл), NaOH (20 М, 2 мл) и йодметан (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и выливали в 30 мл воды. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением желаемого продукта, диметил-5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-илкарбонимидодитиоата в виде белого твердого вещества (2,6 г, 59,8%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,86-2,83 (q, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,3901,35 (t, 3H), МС (ЖХ/МС) [M+H]<sup>+</sup> = 217,95; время удержания = 1,93 мин.

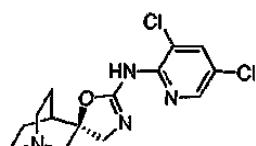
Этап Б. (R)-N-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



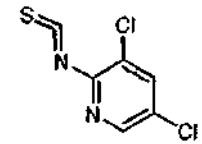
Смесь диметил-5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-илкарбонимидодитиоата (327 мг, 1,5 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (235 мг, 1,5 ммоль) и карбоната цезия (1000 мг, 3,16 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали на колонке Biotage с силикагелем (100% этилацетат, затем 10-35% 9:1 метанол: гидроксид аммония-хлороформ) с получением желаемого продукта, (R)-N-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амина (290 мг, 66%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 4,05 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,3-3,2 (d, 1H), 3,2-3,1 (d, 1H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,9-2,8 (m, 5H), 2,2 (s, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,9-1,6 (m, 3H), 1,4-1,3 (t, 3H) (m, 2H), МС (ЖХ/МС) [M+H]<sup>+</sup> = 278,09; время удержания = 0,48 мин.

Пример 267. (R)-N-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



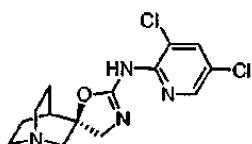
Этап А. 3,5-Дихлор-2-изотиоцианатпиридин



К 3,5-дихлорпиридин-2-амину (0,36 г, 2,209 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,523 г, 2,253 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 25-100% этилацетат/гексан) с получением 3,5-дихлор-2-изотиоцианатпиридина (0,4 г, 1,951 ммоль, 88% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,50 (t, J=2,59 Гц, 1H), 8,45 (t, J=2,59 Гц, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,07; [M+H]<sup>+</sup> = 204,8.

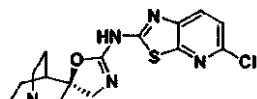
Этап В. (R)-N-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



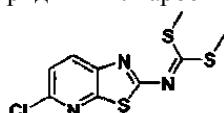
К 3,5-дихлор-2-изотиоцианатпиридину (0,11 г, 0,55 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли триэтиламин (0,17 мл, 1,21 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорид (0,13 г, 0,56 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Затем продукт обрабатывали N,N-диметилформамидом (10 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,26 мл, 1,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-N-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амина (0,08 г, 0,24 ммоль, 44% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,91 (s, 1H), 8,11-8,17 (m, 1H), 7,97 (d, J=2,44 Гц, 1H), 3,84 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,59 (d, J=9,77 Гц, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,66 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,42-1,50 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,78; [M+]<sup>+</sup> = 326,1.

Пример 268. (R)-N-(5-Хлортиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



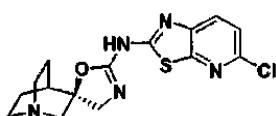
Этап А. Диметил-5-хлортиазол[5-*b*]пиридин-2-илкарбонимидодитиоат



К взвеси 5-хлортиазол[5,4-*d*]пиридин-2-амина (930 мг, 5,00 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 20,0 М гидроксид натрия (500 мкл, 10,00 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (750 мкл, 12,50 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 20 М гидроксида натрия (500 мкл, 10,00 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодметан (750 мкл, 12,00 ммоль). Во время добавления отмечали экзотермический эффект. Смесь перемешивали в течение 15 мин. После чего выпадал обильный осадок. Смесь выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования. Большая часть собранных твердых веществ была бледно-желтого цвета и имела кристаллическую структуру. Также присутствовали несколько скоплений более темного смолистого твердого вещества, и их собирали и удаляли вручную. Остаток совпадал с названием соединения - диметил-5-хлортиазол[5,4-*b*]пиридин-2-илкарбонимидодитиоат (1,00 г, 69% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,04 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,53 Гц, 1H), 2,66 (s, 6H).

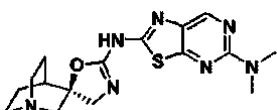
Этап В. (R)-N-(5-Хлортиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



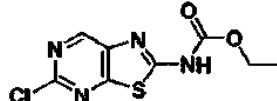
Смесь диметил-5-хлортиазол[5,4-*b*]пиридин-2-илкарбонимидодитиоата (100 мг, 0,35 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (79 мг, 0,35 ммоль) и карбоната цезия (225 мг, 0,69 ммоль) в ДМФ (1,7 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования. Неочищенные твердые вещества очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% [9:1 метанол:гидроксид аммония]-хлороформ) с получением (R)-N-(5-хлортиазол[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амина (62 мг, 51% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,13 (br, s, 1H), 7,93 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,28 Гц, 1H), 3,92 (d, J=10,29 Гц, 1H), 3,67 (d, J=10,29 Гц, 1H), 3,00-3,14 (m, 2H), 2,77-2,93 (m, 2H), 2,69 (t, J=7,65 Гц, 2H), 2,12 (br, s, 1H), 1,95 (br, s, 1H), 1,43-1,72 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,10; [M+H]<sup>+</sup> = 350,10.

Пример 269. (R)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-Диметил-N<sup>2</sup>-(4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-ил)тиазол[5,4-*d*]пиридин-2,5-диамин



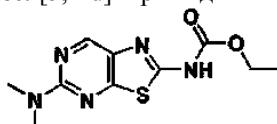
Этап А. Этил-5-хлортиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамат



Этоксикарбонилизоцианат (4,32 мл, 36,6 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидин-5-иламин (3,00 г, 18,29 ммоль) смешивали вместе и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, чтобы ускорить растворение. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После чего вся смесь затвердевала. Добавляли метанол (100 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением этил-5-хлортиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамата (3,8 г, 80% выход).

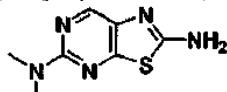
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12,64 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 4,31 (q, J=7,19 Гц, 2H), 1,32 (t, J=7,15 Гц, 3H).

Этап В. Этил-5-(диметиламино)тиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамат



Этил-5-хлортиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамат (300 мг, 1,16 ммоль) взвешивали в 2,0 М растворе диметиламина в метаноле (5,0 мл, 10,00 ммоль) в сосуде высокого давления, который герметично укупоривали и нагревали на протяжении ночи на 75-градусной масляной бане. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали и остаток разделяли между водным раствором бикарбоната и хлороформом и экстрагировали трижды. Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-5-(диметиламино)тиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамата (236 мг, 99% выход).

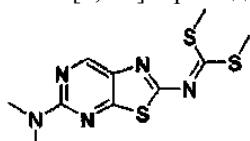
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 11,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 4,26 (q, J=7,03 Гц, 2H), 3,17 (s, 6H), 1,16-1,40 (m, 3H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,88; [M+H]<sup>+</sup> = 268,09.

Этап С. Этил-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-диметилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2,5-диамин

Этил-5-(диметиламино)тиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамат (236 мг, 0,88 ммоль) взвешивали в 25% (w/w) растворе метоксида натрия в метаноле (5 мл, 23,0 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухости и остаток разделяли между водой и хлороформом и экстрагировали трижды. Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-диметилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2,5-диамина (170 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,27 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 3,10 (s, 6H).

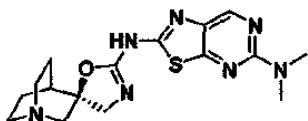
Этап Д. Диметил-5-(диметиламино)тиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидотиоат



К взвеси этил-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-диметилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2,5-диамина (160 мг, 0,819 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли 20,0 М гидроксид натрия (100 мкл, 2,00 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (120 мкл, 2 ммоль) и полученную красновато-коричневую смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 20,0 М гидроксида натрия (100 мкл, 2,0 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодметан (120 мкл, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин. После чего выпадал обильный желтый осадок. Смесь выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением диметил-5-(диметиламино)тиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидодитиоата (194 мг, 79% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,75 (s, 1H), 3,26 (s, 6H), 2,64 (s, 6H).

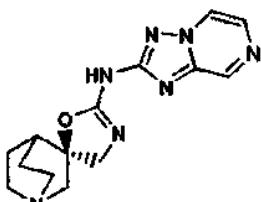
Этап Е. (R)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-Диметил-N<sup>2</sup>-(4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-ил)тиазол[5,4-d]пиrimидин-2,5-диамин



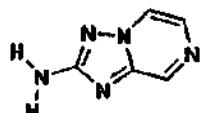
Смесь диметил-5-(диметиламино)тиазол[5,4-d]пиридин-2-илкарбонимидодитиоата (90 мг, 0,301 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинулидин-3-ол дигидрохлорида (83 мг, 0,361 ммоль) и карбоната цезия (196 мг, 0,60 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) нагревали до 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали, концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% 9:1 метанол:гидроксид аммония-хлороформ) с получением (R)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-диметал-N<sup>2</sup>-(4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-il)тиазол[5,4-d]пиридин-2,5-диамина (81 мг, 71% выход) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,07 (br, s, 1H), 8,50 (s, 1H), 4,01 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,67 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=14,93, 1,63 Гц, 1H), 3,23 (s, 6H), 2,71-3,10 (m, 5H), 2,10-2,24 (m, 2H), 1,68-1,84 (m, 1H), 1,46-1,68 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,87; [M+H] = 360,23.

Пример 270. (R)-N-([1,2,4]Триазол[1,5-a]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин

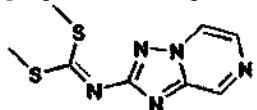


Этап А. [1,2,4]Триазол[1,5-a]пиразин-2-амин



К раствору пиразин-2-амина (25 г, 260 ммоль) в диоксане (300 мл) при комнатной температуре медленно добавляли этоксикарбонилизотиоцианат (37,9 г, 289 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч и растворитель выпаривали в вакууме. Твердый остаток растворяли в смеси метанола (150 мл) и этанола (150 мл). К этому раствору добавляли ТЭА (109 мл, 780 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (72,5 г, 1040 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали. Твердый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением твердого вещества белого цвета (60 г). Твердое вещество переносили в EtOAc и воду. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с получением [1,2,4]триазол[1,5-a]пиразин-2-амина в виде белого твердого вещества (12 г, 88 ммоль, 33%), МС (ЖХ/МС) [M+H] = 135,96; время удержания = 0,21 мин.

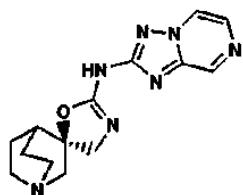
Этап В. Диметил[1,2,4]триазол[1,5-a]пиразин-2-илкарбонимидодитиоат



К раствору [1,2,4]триазол[1,5-a]пиразин-2-амина (676 мг, 5 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли H<sub>2</sub>O·OH (20 М, 0,5 мл), CS<sub>2</sub> (1 мл), H<sub>2</sub>O·OH (20 М, 0,5 мл) и йодметан (0,5 мл) медленно на протяжении 10 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли воду до помутнения смеси. Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали на колонке Biotage с силикагелем (этилацетат-гексан 10-30%) с получением диметил[1,2,4]триазол[1,5-a]пиразин-2-илкарбонимидодитиоата в виде твердого вещества желтого цвета (720 мг, 3 ммоль, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,2 (2, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 2,67 (s, 6H), МС (ЖХ/МС) [M+H] = 239,92, [M+H·O] = 261,89; время удержания = 1,55 мин.

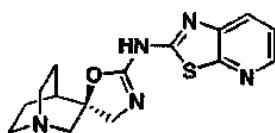
Этап С. (R)-N-([1,2,4]Триазол[1,5-a]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



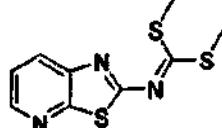
Смесь диметил[1,2,4]триазол[1,5-а]пиразин-2-илкарбонимидодитиоата (120 мг, 0,50 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (120 мг, 0,76 ммоль) и карбонат цезия (492 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали при температуре 70°C в течение 6 ч. Смеси концентрировали и очищали на колонке Biotage с силикагелем (100% этилацетат, затем 10-35% 9:1 метанол:гидроксид аммония-хлороформ) с получением желаемого продукта, (R)-N-([1,2,4]триазол[1,5-а]пиразин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (85 мг, 26,7%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,0 (m, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 4,15-4,0 (d, 1H), 3,85-3,8 (d, 1H), 3,6-3,5 (d, 1H), 3,4-3,3 (d, 1H), 3,3-3,0 (m, 4H), 2,4-2,2 (m, 2H), 2,0-1,8 (m, 3H). МС (ЖХ/МС) [M+H]<sup>+</sup> = 300,06. Время удержания = 0,2 мин.

Пример 271. (R)-N-(Тиазол[5,4-б]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



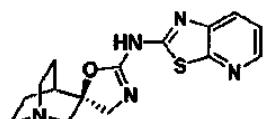
Этап А. Диметилтиазол[5,4-б]пиридин-2-илкарбонимидодитиоат



К взвеси тиазол[5,4-б]пиридин-2-амина (300 мг, 1,98 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли 20,0 М гидроксид натрия (200 мкл, 4,0 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (300 мкл, 4,96 ммоль) и полученную красновато-коричневую смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 20,0 М гидроксида натрия (200 мкл, 4,0 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодметан (300 мкл, 4,76 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин. После чего выпадал обильный желтый осадок. Смесь выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением диметилтиазол[5,4-б]пиридин-2-илкарбонимидодитиоата (190 мг, 38% выход) в виде твердого вещества желтого цвета достаточной чистоты, чтобы использовать его без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,47 (d, J=4,58 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,24, 1,53 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,24, 4,88 Гц, 1H), 2,66 (s, 6H).

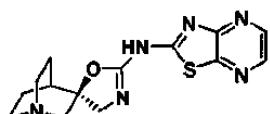
Этап Б. (R)-N-(Тиазол[5,4-б]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



Смесь диметилтиазол[5,4-б]пиридин-2-илкарбонимидодитиоата (90 мг, 0,35 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (97 мг, 0,42 ммоль) и карбоната цезия (230 мг, 0,71 ммоль) в ДМФ (1 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% [9:1 метанол:гидроксид аммония-хлороформ]). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(тиазол[5,4-б]пиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (84 мг, 76% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,30 (br, s, 1H), 8,37 (dd, J=4,77, 1,51 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,03, 1,51 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=8,03, 4,77 Гц, 1H), 4,05 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,70 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=15,06, 1,76 Гц, 1H), 2,75-3,07 (m, 5H), 2,14-2,26 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, J=13,99, 9,79, 4,17, 4,17 Гц, 1H), 1,48-1,68 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,64; [M+H]<sup>+</sup> = 316,15.

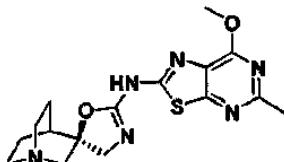
Пример 272. (R)-N-(Тиазол[5,4-б]пиразин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



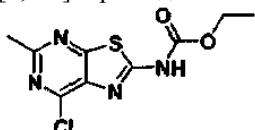
(R)-N-(6-Бромтиазол[5,4-*b*]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин (44 мг, 0,111 ммоль) взвешивали в MeOH (50 мл) и добавляли 3N HCl до тех пор, пока все твердые вещества не растворялись (~10 мл). Реакционную колбу продували азотом, затем добавляли 10% палладий на углероде (35 мг) и к колбе присоединяли баллон с водородом. Смесь оставляли для прохождения реакции на протяжении ночи. После чего ТСХ демонстрировала потребление исходного материала. Колбу продували азотом, фильтровали через целин и промывали метанолом. Объединенные фильтраты концентрировали до ~90% для удаления большей части метанола, а затем раствор ощелачивали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Щелочную водную фазу экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% [9:1 метанол:гидроксид аммония]-хлороформ). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(тиазол[5,4-*b*]пиразин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (24 мг, 0,075 ммоль, 67,5% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,50 (br, s, 1H), 8,41 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,06 (d, J=9,79 Гц, 1H), 3,72 (d, J=9,79 Гц, 1H), 3,43 (dd, J=15,06, 1,76 Гц, 1H), 2,74-3,09 (m, 5H), 2,12-2,25 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 2H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,75; [M+H]<sup>+</sup> = 317,13.

Пример 273. (R)-N-(7-Метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



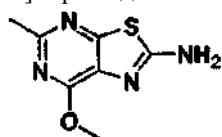
Этап А. Этил-7-хлор-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамат



К смеси 4,6-дихлор-2-метилпиrimидин-5-амина (1 г, 5,62 ммоль) и О-этилкарбонизотиоцианатида (0,66 мл, 5,62 ммоль) добавляли толуол (2 мл) для полного увлажнения твердых веществ. Смесь помещали на 100-градусную масляную баню в течение 1,5 ч. После чего смесь затвердевала. Твердые вещества охлаждали до комнатной температуры и растирали в порошок с эфиrom. Затем полученные твердые вещества собирали путем фильтрования с получением этил-7-хлор-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамата (1,08 г, 3,96 ммоль, 70,5% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 12,70 (br, s, 1H), 4,30 (q, J=1,19 Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,30 (t, J=1,15 Гц, 3H).

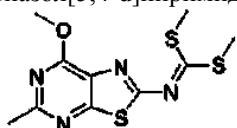
Этап В. 7-Метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-амин



Этил-7-хлор-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбамат (300 мг, 1,100 ммоль) взвешивали в 25% w/w растворе метоксида натрия в метаноле (5 мл, 23,14 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-амина (120 мг, 0,612 ммоль, 55,6% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,71 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Этап С. Диметил-7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидотиоат

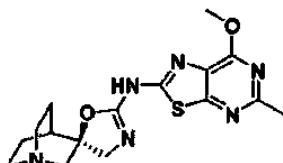


К взвеси 7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-амина (100 мг, 0,51 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли 16,0 М гидроксид натрия (75 мкл, 1,2 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при

комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (80 мкл, 1,27 ммоль) и полученную красновато-коричневую смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 16,0 М гидроксида натрия (75 мкл, 1,2 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодметан (80 мкл, 1,29 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин. После чего выпадал обильный желтый осадок. Смесь выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета, которое дополнительно очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-20% этилацетат-хлороформ). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением диметил-7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидодитиоата (90 мг, 59% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 4,17 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (s, 6H).

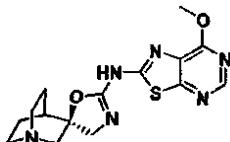
Этап D. (R)-N-(7-Метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-ил)-4-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



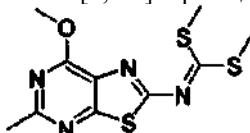
Смесь диметил-7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидодитиоата (56 мг, 0,19 ммоль), (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-ол дигидрохлорида (51 мг, 0,22 ммоль) и карбоната цезия (175 мг, 0,54 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% [9:1 метанол: гидроксид аммония]-хлороформ). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (34 мг, 50% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,10 (br, s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,03 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,68 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=14,93, 1,63 Гц, 1H), 2,74-3,07 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,04-2,28 (m, 2H), 1,70-1,86 (m, 1H), 1,44-1,67 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,10; [M+H]<sup>+</sup> = 361,32.

Пример 274. (R)-N-(7-Метокситиазол[5,4-d]пиrimидин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



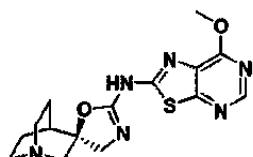
Этап А. Диметил-7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидодитиоат



К взвеси 7-метокситиазол[5,4-d]пиrimидин-2-амина (300 мг, 1,67 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли 16,0 М гидроксид натрия (210 мкл, 3,4 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре, а затем добавляли сероуглерод (250 мкл, 4,15 ммоль) и полученную красновато-коричневую смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 16,0 М гидроксида натрия (210 мкл, 3,4 ммоль) и смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, по каплям добавляли йодметан (250 мкл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. После чего выпадал обильный желтый осадок. Смесь выливали в воду и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением диметил-7-метокси-5-метилтиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидодитиоата (324 мг, 69% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,60 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,65 (s, 6H).

Этап В. (R)-N-(7-Метокситиазол[5,4-d]пиrimидин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

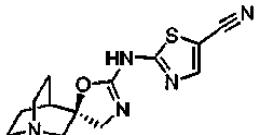


Смесь диметил-7-метокситиазол[5,4-d]пиrimидин-2-илкарбонимидодитиоата (150 мг, 0,52 ммоль),

(S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорида (132 мг, 0,58 ммоль) и карбоната цезия (427 мг, 1,31 ммоль) в ДМФ (3 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали хлороформом (4×). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с силикагелем (2-40% [9:1 метанол:гидроксид аммония]-хлороформ). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(7-метокситиазол[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (95 мг, 51% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,12 (br, s, 1H), 8,52 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,05 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,70 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,40 (dd, J=14,93, 1,88 Гц, 1H), 2,70-3,07 (m, 5H), 2,08-2,27 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 1H), 1,48-1,66 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,90; [M+H]<sup>+</sup> = 347,34.

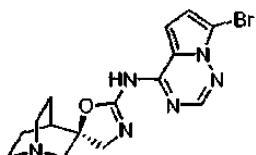
Пример 275. (R)-2-(4H-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)тиазол-5-карбонитрил



(R)-2-(4H-1'-Азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-иламино)тиазол-5-карбонитрил синтезировали с использованием методики примера 274, начиная с 2-амино-5-цианотиазола.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,05 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 3,86 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,61 (d, J=10,38 Гц, 1H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,83 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,62-2,71 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,52; [M+H]<sup>+</sup> = 290,0.

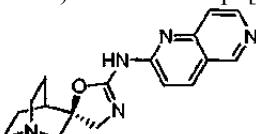
Пример 276. (R)-N-(7-Бромпиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(7-Бромпиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 274, начиная с 7-бромпиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,13 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=4,53 Гц), 6,77 (1H, d, J=4,53 Гц), 4,09 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,79 (1H, d, J=10,58 Гц), 3,24 (1H, d), 3,12 (1H, d), 2,70-3,00 (4H, m), 2,06-2,25 (2H, m), 1,52-1,86 (3H, m), МС (ЖХ/МС) время удержания 1,62; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2.

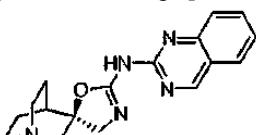
Пример 277. (R)-N-(1,6-Нафтиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(1,6-Нафтиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 274, начиная с 1,6-нафтиридин-2-амина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,99 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=6,04 Гц), 8,20 (1H, d, J=8,56 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,04 Гц), 7,12 (1H, d, J=8,81 Гц), 4,12 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,82 (1H, d, J=10,32 Гц), 3,36 (1H, d), 3,21 (1H, d), 2,79-3,09 (4H, m), 2,08-2,30 (2H, m), 1,56-1,95 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 0,38; [M+H]<sup>+</sup> = 310,3.

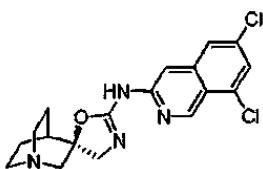
Пример 278. (R)-N-(Хиназолин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



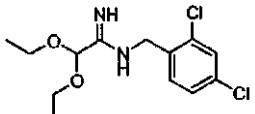
(R)-N-(Хиназолин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин синтезировали с использованием методики примера 274, начиная с 2-аминохиназолина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,27 (1H, s), 7,72-7,99 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J=7,55, 3,78 Гц), 4,07 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,76 (1H, d, J=10,07 Гц), 3,26 (1H, br, s.), 3,13 (1H, d), 2,70-3,03 (4H, m), 2,17 (2H, br, s), 1,50-1,88 (3H, m), (ЖХ/МС) время удержания = 1,11; [M+H]<sup>+</sup> = 310,3.

Пример 279. (R)-N-(6,8-Дихлоризохинолин-3-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



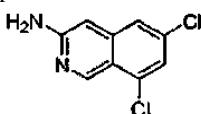
Этап А. N-(2,4-Дихлорбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамид



(2,4-Дихлорфенил)метанамин (2 г, 11,4 ммоль) добавляли к раствору метил-2,2-диэтоксиацетимидата (2,04 г, 12,6 ммоль) в метаноле (10 мл). Смесь нагревали при температуре 70°C в течение 1 ч. Смесь очищали с использованием хроматографии (Biotage: 100% этилацетат). Нужные фракции концентрировали с получением N-(2,4-дихлорбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамида (2,8 г, 9,2 ммоль, 72,7% выход) в виде вязкого бесцветного масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,27-7,70 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,14-4,35 (m, 2H), 3,45-3,68 (m, 4H), 1,09-1,29 (m, 6H), (ЖХ/МС) время удержания = 2,03; [M+H]<sup>+</sup> = 304,9.

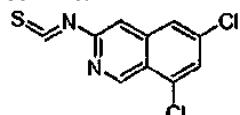
Этап В. 6,8-Дихлоризохинолин-3-амин



К серной кислоте (4 мл, 75 ммоль) добавляли N-(2,4-дихлорбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамид (2 г, 6,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 18 ч, ТСХ и ЖХ/МС указывали на присутствие продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором Н.о.ОН (~15 М), пока в реакционной смеси не достигался pH ~7. Неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и органические соединения сушили MgSO<sub>4</sub>. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 10-80% этилацетат/гексан) с получением 6,8-дихлоризохинолин-1-амина (0,32 г, 1,50 ммоль, 22,9% выход) в виде порошка темно-желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,99 (s, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,30 (d, J=2,01 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,40; [M+H]<sup>+</sup> = 213,1.

Этап С. 6,8-Дихлор-3-изотиоцианатизохинолин



К 6,8-дихлоризохинолин-3-амину (0,27 г, 1,28 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,30 г, 1,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и проводили хроматографию (Biotage: 10-100% этилацетат/гексан) с получением 6,8-дихлор-3-изотиоцианатизохинолина (0,2 г, 0,78 ммоль, 61,9% выход) в виде порошка.

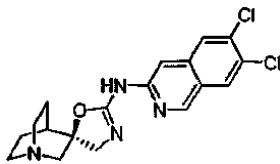
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,42 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,83 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,14 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,63; [M+H]<sup>+</sup> = 255,0.

Этап D. (R)-N-(6,8-Дихлоризохинолин-3-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин.

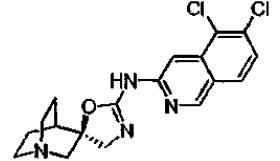
К 6,8-дихлор-S-изотиоцианатизохинолину (0,17 г, 0,67 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат цезия (0,543 г, 1,67 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-ол дигидрохлорид (0,15 г, 0,67 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Продукт обрабатывали N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,31 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Продукт переносили в небольшое количество этилацетата, в результате выпадал осадок. Его отфильтровывали, промывали небольшим количеством этилацетата и сушили в вакуумной печи с получением (R)-N-(6,8-дихлоризохинолин-3-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амина (0,094 г, 0,24 ммоль, 36,6% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,23 (s, 1H), 8,71-8,83 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 1H), 3,53-3,64 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,59 (d, J=4,78 Гц, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,68; [M+H]<sup>+</sup> = 377,1.

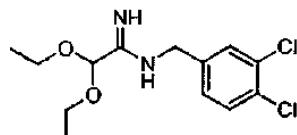
Пример 280



(R)-N-(6,7-Дихлоризохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



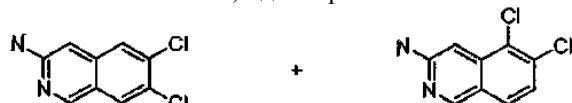
Этап А. N-(3,4-Дихлорбензил)-2,2-диэтиоксиацетимидамид



(3,4-Дихлорфенил)метанамин (2 г, 11,4 ммоль) добавляли к раствору метил-2,2-диэтиоксиацетимидата (2,04 г, 12,6 ммоль) в метаноле (10 мл). Смесь нагревали при температуре 70°C в течение 1 ч. Смесь очищали с использованием хроматографии (Biotage: 100% этилацетат). Нужные фракции концентрировали с получением N-(3,4-дихлорбензил)-2,2-диэтиоксиацетимидамида (2,8 г, 9,2 ммоль, 72,7% выход) в виде вязкого бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,45 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,19 (dd, J=8,09, 1,98 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,47-3,77 (m, 4H), 1,41-1,79 (m, 6H), (ЖХ/МС) время удержания = 2,15; [M+H]<sup>+</sup> = 305,1.

Этап В. 6,7-Дихлоризохинолин-3-амин и 5,6-дихлоризохинолин-3-амин



К серной кислоте (4 мл, 75 ммоль) добавляли N-(3,4-дихлорбензил)-2,2-диэтиоксиацетимидамид (2 г, 6,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 49 ч. ТСХ и ЖХ/МС указывали на присутствие продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором Н.о.OH (~15 M), пока в реакционной смеси не достигался pH ~7. Неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и органические соединения сушили MgSO<sub>4</sub>. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 100% этилацетат до [90/10% этилацетат/MeOH]) с получением смеси региоизомеров 6,7-дихлоризохинолин-3-амина и 5,6-дихлоризохинолин-3-амина (1,2 г, 5,64 ммоль, 86,0% выход) в соотношении 1:1 в виде порошка темно-желтого цвета. Региоизомеры использовали дальше без разделения.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,90 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,54 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,85 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,59; [M+H]<sup>+</sup> = 213,0.

Этап С. 6,7-Дихлор-3-изотиоцианатизохинолин и 5,6-дихлор-3-изотиоцианатизохинолин

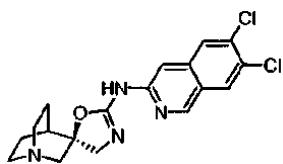


К 6,7-дихлоризохинолин-3-амину и 5,6-дихлоризохинолин-3-амину (0,410 г, 1,924 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,469 г, 2,021 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и проводили хроматографию (Biotage: 10-100% этилацетат/гексаны) с получением раздельных региоизомеров, 6,7-дихлор-3-изотиоцианатизохинолина (0,2 г, 0,784 ммоль, 40,7% выход) и 5,6-дихлор-3-изотиоцианатизохинолина (0,23 г, 0,902 ммоль, 46,8% выход) в виде твердых веществ желтого цвета.

5,6-Дихлор-3-изотиоцианатизохинолин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,10 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,85 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,55 Гц, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,63; [M+H]<sup>+</sup> = 255,0.

6,7-Дихлор-3-изотиоцианатизохинолин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 3,42; [M+H]<sup>+</sup> = 255,0.

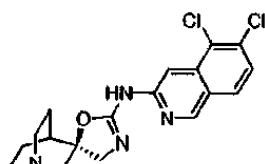
Этап С. (R)-N-(6,7-Дихлоризохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К 6,7-дихлор-3-изотиоцианатизохинолину (0,13 г, 0,510 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат цезия (0,42 г, 1,27 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорид (0,118 г, 0,515 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Затем продукт обрабатывали ДМФ (10 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,238 мл, 1,529 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-N-(6,7-дихлоризохинолин-3-ил)-H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амина (0,12 г, 0,312 ммоль, 61,2% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,88-4,06 (m, 1H), 3,60-3,74 (m, 1H), 3,42 (d, J=14,65 Гц, 1H), 2,82-3,15 (m, 5H), 2,23-2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,72-1,87 (m, 1H), 1,48-1,70 (m, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,63; [M+H]<sup>+</sup> = 377,1.

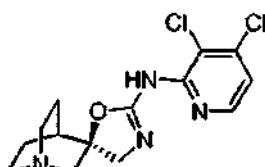
Пример 281. (R)-N-(5,6-Дихлоризохинолин-3-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



К 5,6-дихлор-3-изотиоцианатизохинолину (0,11 г, 0,431 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат цезия (0,351 г, 1,078 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлорид (0,100 г, 0,435 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Продукт обрабатывали ДМФ (10 мл) и N,N'-дизопропилкарбодиимидом (0,202 мл, 1,293 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-N-(5,6-дихлоризохинолин-3-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амина (0,084 г, 0,218 ммоль, 50,6% выход) в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,63-7,82 (m, 2H), 7,40 (d, J=8,55 Гц, 1H), 3,99 (d, J=9,16 Гц, 1H), 3,78 (d, J=8,85 Гц, 1H), 3,51 (d, J=14,65 Гц, 1H), 3,30 (d, J=14,65 Гц, 1H), 2,90-3,23 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,62-1,83 (m, J=42,12 Гц, 2H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,57; [M+H]<sup>+</sup> = 377,1.

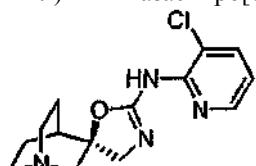
Пример 282. (R)-N-(3,4-Дихлорпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



(R)-N-(3,4-Дихлорпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин получали с использованием методики примера 267, начиная с 2-амино-3,4-дихлорпиридинина.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,10 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,13 (d, J=5,49 Гц, 1H), 3,86 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,60 (d, J=9,77 Гц, 1H), 2,96-3,05 (m, 2H), 2,77 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,66 (t, J=7,78 Гц, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,78; [M+H]<sup>+</sup> = 327,0.

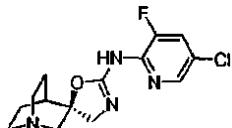
Пример 283. (R)-N-(3-Хлорпиридин-2-ил)-4H-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2.2.2]октан]-2-амин



(R)-N-(3-Хлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали с использованием методики примера 267, начиная с 2-амино-3-хлорпиридина.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,06 (s, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, J=7,78, 1,83, 1,83, 1,68 Гц, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 2H), 2,78 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,63 Гц, 2H), 1,96-2,02 (m, 1H), 1,86-1,92 (m, J=5,65, 3,20 Гц, 1H), 1,54-1,63 (m, J=6,87, 3,66, 3,51 Гц, 2H), 1,42-1,49 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,26; [M+H]<sup>+</sup> = 293,0.

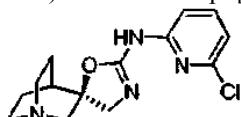
Пример 284. (R)-N-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали с использованием методики примера 267, начиная с 2-амино-3-фтор-5-хлорпиридина.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,81 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J=10,07 Гц, 1H), 3,83 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,58 (d, J=9,46 Гц, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,71-2,80 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,52; [M+]<sup>+</sup> = 311,0.

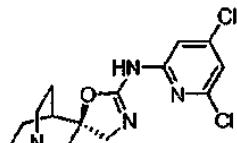
Пример 285. (R)-N-(6-Хлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



(R)-N-(6-Хлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали с использованием методики примера 267, начиная с 2-амино-6-хлорпиридина.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,33-8,42 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 6,94 (d, J=7,02 Гц, 1H), 6,72-6,81 (m, 1H), 3,86 (d, J=9,46 Гц, 1H), 3,57 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, J=7,63, 7,63 Гц, 2H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,43; [M+H]<sup>+</sup> = 293,0.

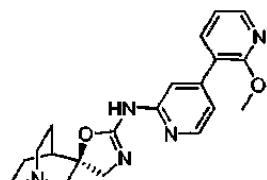
Пример 286. (R)-N-(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



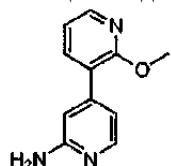
(R)-N-(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин получали с использованием методики примера 267, начиная с 2-амино-4,6-дихлорпиридина.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,43 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,86 (d, J=9,77 Гц, 1H), 3,59 (d, J=10,07 Гц, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,58-2,86 (m, 4H), 1,94-2,13 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 1H), 1,36-1,65 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,87; [M+H]<sup>+</sup> = 327,0.

Пример 287. (R)-N-(2-Метокси-3,4'-бипиридин-2'-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



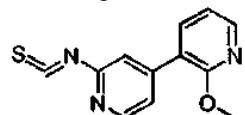
Этап А. N-(2,4-Дихлорбензил)-2,2-диэтоксиacetimidamide



К 4-бромпиридин-2-амину (0,5 г, 2,8 ммоль), 2-метоксилипидин-3-илбороновой кислоте (0,52 г, 3,4 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли 1N карбонат натрия (10 мл, 2,3 ммоль), а затем 1,1'-дис(дифенилфосфин)ферроцен-палладия(II) дихлорид-дихлорметановый комплекс (0,21 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 85°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 100-90/10% этил-

ацетат-этилацетат/метанол) с получением 2-метокси-3,4'-бипиридин-2'-амина (0,53 г, 2,63 ммоль, 93% выход) в виде коричневого порошка. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

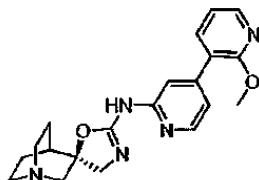
Этап В. 2'-Изотиоцианат-2-метокси-3,4'-бипиридин



К 2-метокси-3,4'-бипиридин-2'-амину (0,53 г, 2,63 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-он (0,62 г, 2,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и проводили хроматографию (Biotage: 10-100% этилацетат/гексан) с получением 2'-изотиоцианат-2-метокси-3,4'-бипиридина (0,46 г, 1,9 ммоль, 71,8% выход).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,67 (d, J=2,44 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=4,88, 1,53 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=8,24, 2,44 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=7,32, 1,53 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,24 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=7,32, 4,88 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,87; [M+H]<sup>+</sup> = 244,9.

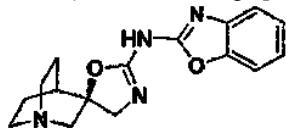
Этап D. (R)-N-(2-Метокси-3,4'-бипиридин-2'-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



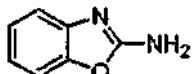
К 2'-изотиоцианат-2-метокси-3,4'-бипиридину (0,09 г, 0,37 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,11 мл, 0,81 ммоль) и (S)-3-(аминометил)хинукулидин-3-ол дигидрохлорид (0,09 г, 0,37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную мочевину очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением чистой мочевины в качестве промежуточного соединения. Затем продукт обрабатывали ДМФ (20 мл) и N,N-дизопропилкарбодимидом (0,17 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии (Biotage: 85% CHCl<sub>3</sub>, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH) и фракции, содержащие продукт, объединяли, ЖХ/МС и <sup>1</sup>Н ЯМР указывали на возможное присутствие некоторых примесей. Неочищенный продукт подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (R)-N-(2-метокси-3,4'-бипиридин-2'-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,02 г, 0,05 ммоль, 14,05% выход) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (dd, J=4,73, 1,68 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,10 (dd, J=7,32, 4,88 Гц, 1H), 6,79-6,92 (m, 1H), 3,76-3,97 (m, 4H), 3,51-3,66 (m, 1H), 2,92-3,09 (m, 2H), 2,59-2,82 (m, 4H), 1,85-2,03 (m, 2H), 1,53-1,71 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,05; [M+H]<sup>+</sup> = 366,1.

Пример 288. (R)-N-(Бензо[d]оксазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



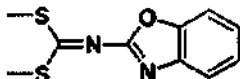
Этап А. Бензо[d]оксазол-2-амин



Высушенную в печи колбу с круглым дном заполняли ди(<sup>1</sup>H-имидал-1-ил)метанимином (500 мг, 3,10 ммоль), 2-аминофенолом (188 мг, 1,724 ммоль) и безводным ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Полученную взвесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч с получением полного превращения, подтвержденного ЖХ/МС. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали на флэш-коллекторе Biotage, элюирующим 30-80% EtOAc/гексан (1200 мл), с получением ожидаемого продукта, бензо[d]оксазол-2-амина (200 мг, 1,5 ммоль, 87% выход), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 6,20 (br, s, 2H), 7,02-7,11 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,03 Гц, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,05; [M+H]<sup>+</sup> = 134,96.

Этап В. Диметилбензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитоат



К бесцветному раствору бензо[d]оксазол-2-амина (200 мг, 1,491 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли гидроксид натрия (20 N, 149 мкл, 2,98 ммоль) с получением зеленой взвеси. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли сероуглерод (225 мкл, 3,73 ммоль) с образованием темно-коричневого раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем добавляли гидроксид натрия (20 N, 149 мкл, 2,98 ммоль) и перемешивали в течение еще 10 мин. Затем по каплям добавляли йодметан (224 мкл, 3,58 ммоль). Через 12 мин выпадал зеленый твердый осадок. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали ДМФ (2×1 мл), H<sub>2</sub>O (2×1 мл), сушили в вакууме в течение 30 мин и дополнительно сушили в печи в вакууме на протяжении ночи с получением ожидаемого продукта, диметилбензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоата (258,5 мг, 1,085 ммоль, 72,7% выход) в виде белого твердого вещества.

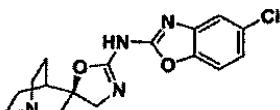
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,70 (s, 6H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,76; [M+H]<sup>+</sup> = 238,96.

Этап С. (R)-N-(Бензо[d]оксазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин.

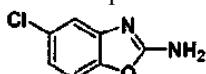
В сосуд емкостью 10 мл помещали (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол, 2 HCl-соль (69,5 мг, 0,361 ммоль), ДМФ (2 мл), ДИЭА (0,063 мл, 0,361 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 мг, 0,722 ммоль) при комнатной температуре с получением диметилбензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоата (86 мг, 0,361 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, ЖХ/МС указывали на потребление исходного материала. Смесь разводили MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта, (R)-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (101,5 мг, 0,323 ммоль, 90% выход), в виде смолистого вещества желтовато-коричневого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,07-2,14 (m, 2H), 2,20 (ddd, J=8,78, 5,27, 3,26 Гц, 2H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,62 (d, J=2,26 Гц, 1H), 3,34-3,47 (m, 3H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,75-3,88 (m, 2H), 4,15 (d, J=10,54 Гц, 1H), 4,32 (d, J=10,54 Гц, 1H), 7,13-7,26 (m, 2H), 7,41 (td, J=3,70, 1,63 Гц, 1H), 9,24 (br, s, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 0,792; [M+H]<sup>+</sup> = 299,17.

Пример 289. (R)-N-(5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



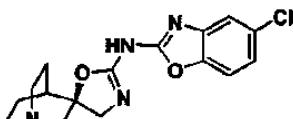
Этап А. Диметил-5-хлорбензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоат



К коричневому раствору 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амина (700 мг, 4,15 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли гидроксид натрия (20 N, 415 мкл, 8,30 ммоль) с получением серой взвеси. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли сероуглерод (626 мкл, 10,38 ммоль) с образованием темно-коричневого раствора. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли гидроксид натрия (20 N, 208 мкл, 4,16 ммоль). Через 10 мин по каплям добавляли йодметан (623 мкл, 9,97 ммоль). Из раствора выпадал серый твердый осадок. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали ДМФ/H<sub>2</sub>O (50:50, 2×2 мл), сушили в вакууме в течение 30 мин и дополнительно в печи при 65°C в вакууме в течение 1,5 ч с получением ожидаемого продукта, диметил-5-хлорбензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоата (780 мг, 2,86 ммоль, 68,9% выход), в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком, которое было достаточно чистым для использования на следующем этапе.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSCM<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,69 (s, 6H), 7,37 (dd, J=8,53, 2,26 Гц, 1H), 7,66 (d, J=9,03 Гц, 1H), 7,75 (d, J=1,76 Гц, 1H), MC (ЖХ/МС) время удержания = 1,44; [M+H]<sup>+</sup> = 272,9.

Этап Б. (R)-N-(5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

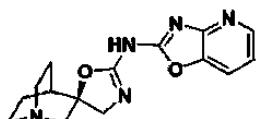


В сосуд емкостью 10 мл помещали (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол, 2 HCl-соль (106 мг, 0,550 ммоль), ДМФ (2 мл), ДИЭА (0,096 мл, 0,550 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (358 мг, 1,100 ммоль) при комнатной температуре с получением диметил-5-хлорбензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоата (150 мг, 0,550 ммоль).

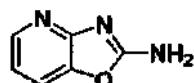
Полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, ЖХ/МС указывали на потребление исходного материала. Реакционную смесь разводили MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта, (R)-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (106,5 мг, 0,3 ммоль, 53,0% выход), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,08-2,30 (m, 3H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,60-2,73 (m, 1H), 3,48 (qd, J=7,53, 7,28 Гц, 3H), 3,54-3,68 (m, 1H), 3,79-4,00 (m, 2H), 4,18 (d, J=10,54 Гц, 1H), 4,35 (d, J=10,54 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,53, 2,01 Гц, 1H), 7,30-7,47 (m, 2H), 9,10 (br, s, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,56; [M+H]<sup>+</sup> = 333,13.

Пример 290. (R)-N-(Оксазол[4,5-b]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

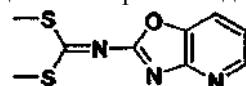


Этап А. Оксазол[4,5-c]пиридин-2-амин



Высушенную в печи колбу с круглым дном заполняли ди(<sup>1</sup>Н-имидазол-1-ил)метанимином (500 мг, 3,10 ммоль), 2-аминопиридинолом (171 мг, 1,551 ммоль) и безводным ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Полученную взвесь нагревали с обратным холодильником под N<sub>2</sub> в течение 1 ч, ЖХ/МС указывали на полное потребление исходного материала. Растворитель удаляли в вакууме и остаток использовали непосредственно на следующем этапе без дальнейшей очистки, МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,235; [M+H]<sup>+</sup> = 136,09.

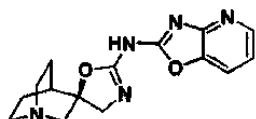
Этап В. Диметилоксазол[4,5-b]пиридин-2-илкарбонимидодитиоат



К неочищенному оксазол[4,5-b]пиридин-2-амину (811 мг, 6 ммоль) из этапа А в ДМФ (12 мл) добавляли Н.о.ОН (20 N, 600 мкл, 12,00 ммоль) с получением желтовато-коричневого раствора, который перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли сероуглерод (904 мкл, 15,00 ммоль) с образованием оранжевого раствора. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли Н.о.ОН (20 N, 600 мкл, 12,00 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 10 мин с получением темно-красного раствора. По каплям добавляли йодметан (900 мкл, 14,40 ммоль) с получением желтого твердого осадка через 1 ч, что соответствовало примерно 80% превращению. Смесь разводили MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта, диметилоксазол[4,5-b]пиридин-2-илкарбонимидодитиата (35 мг, 0,146 ммоль, 2,4% выход), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 2,71 (s, 6H), 7,22 (dd, J=8,03, 5,02 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,03, 1,25 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=5,02, 1,51 Гц, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,358; [M+H] = 240,04.

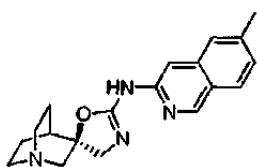
Этап С. (R)-N-(Оксазол[4,5-b]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



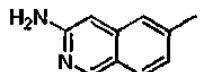
В сосуд емкостью 10 мл помещали (S)-3-(аминометил)хинулидин-3-ол, 2 HCl-соль (8,53 мг, 0,044 ммоль), ДМФ (2 мл), ДИЭА (7,74 мкл, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,9 мг, 0,089 ммоль) при комнатной температуре с получением диметилоксазол[4,5-b]пиридин-2-илкарбонимидодитиата (10,6 мг, 0,044 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, ЖХ/МС указывали на полное потребление исходного материала. Реакционную смесь разводили MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта, (R)-N-(оксазол[4,5-b]пиридин-2-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (13 мг, 0,038 ммоль, 86% выход), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР 400 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 1,54-1,60 (m, 1H), 1,71-1,77 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,89 (t, J=7,91 Гц, 4H), 3,13-3,25 (m, 2H), 3,90 (d, J=10,29 Гц, 1H), 4,22 (d, J=10,29 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=8,03, 5,02 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=7,91, 1,13 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=5,14, 1,13 Гц, 1H) 9,11 (br, s, 1H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,443; [M+H]<sup>+</sup> = 300,16.

Пример 291. (2R)-N-(6-Метил-3-изохинолинил)-4Н-спиро[4-азабицикло[2,2,2]октан]-2,5'[1,3]оксазол]-2'-амин



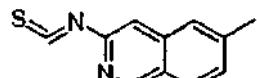
## Этап А. 6-Метилизохинолин-3-амин



К раствору метил-2,2-диэтоксиацетимидата (1,1 г, 6,82 ммоль) в метаноле (8 мл) по каплям добавляли p-толилметанамин (0,788 г, 6,50 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную колбу помещали на предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем снимали и оставляли охлаждаться. Летучие вещества удаляли под отрицательным давлением и неочищенный материал по каплям добавляли к серной кислоте (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч. Затем колбу помещали на водно-ледянную баню, разводили водой (50 мл) и медленно нейтрализовали до pH 10 гидроксидом натрия (10 N). Как только реакционная смесь ощелачивалась, выпадал серый осадок. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 6-метилизохинолин-3-амина (0,65 г, 63%) в виде серого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 8,73 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,28 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,37; [M+H]<sup>+</sup> = 159,10.

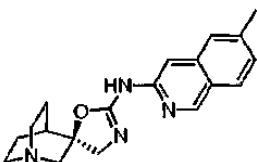
## Этап В. 3-Изотиоцианат-6-метилизохинолин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (220 мг, 0,948 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли 6-метилизохинолин-3-амин (125 г, 0,790 ммоль). Реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Затем снимали с масляной бани и охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-30% этилацетат в гексанах) с получением 3-изотиоцианат-6-метилизохинолина (75 мг, 0,375 ммоль, 47,4% выход) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,03 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,24 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (dd, J=8,24, 1,53 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,92; [M+H]<sup>+</sup> = 201,13.

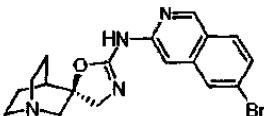
## Этап С. (R)-N-(6-Метилизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



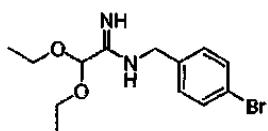
К (S)-3-(аминометил)хинуклидин-3-ол дигидрохлориду (65,8 мг, 0,285 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли триэтиламин (0,090 мл, 0,63 ммоль) и 3-изотиоцианат-6-метилизохинолин (57 мг, 0,285 ммоль). Взвесь помещали на предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 70°C в течение 2 ч и 30 мин. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,177 мл, 1,14 ммоль) и смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% [9:1 метанол:гидроксид аммония] в хлороформе), а затем очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0-40% ТФУК-метанол-вода). Раствор продукта фильтровали через картридж UCT Clean-up CHQAX15M25 с MeOH (3×10 мл) и концентрировали с получением ожидаемого продукта, (S)-1-((3-гидроксихинуклидин-3-ил)метил)-3-(6-метилизохинолин-3-ил)тиомочевины, в виде желтовато-коричневого смолистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,11 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,53 Гц, 1H), 4,47 (d, J=10,54 Гц, 1H), 4,31 (d, J=10,54 Гц, 1H), 4,10 (d, J=14,81 Гц, 1H), 3,92 (d, J=14,81 Гц, 1H), 3,53-3,71 (m, 2H), 3,27-3,51 (m, 3H), 2,84 (br, s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 1,24; [M+H]<sup>+</sup> = 323,2.

Пример 292. (R)-N-(6-Бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



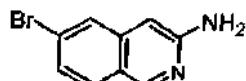
## Этап А. N-(4-Бромбензил)-2,2-диэтоксиацетилидамид



(4-Бромфенил)метанамина гидрохлорид (2,359 г, 10,39 ммоль) и метоксид натрия (2,376 мл, 10,39 ммоль) добавляли к раствору метил-2,2-диэтоксиацетимидата (3,35 г, 20,78 ммоль) в метаноле (10 мл). Мутную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч и полученную желтую смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем с 100% этилацетатом с получением желтого вязкого масла (2,04 г, 62%).

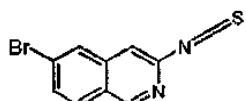
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 7,47 (2H, d, J=8,56 Гц), 7,23 (2H, d, J=8,06 Гц), 6,76 (1H, br, s), 5,31 (1H, br, s), 4,94 (1H, br, s), 4,45 (2H, br, s), 3,47-3,77 (4H, m), 1,26 (6H, t, J=7,05 Гц), (ЖХ/МС) время удержания = 2,12; [M+2]<sup>+</sup> = 317,2.

#### Этап В. 6-Бромизохинолин-3-амин



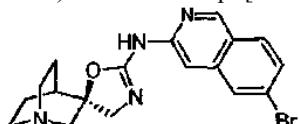
N-(4-бромобензил)-2,2-диэтоксиацетимидамид (1,53 г, 4,85 ммоль) в серной кислоте (4 мл, 95-98%) нагревали при температуре 40°C в течение 14 ч, очищали с помощью хроматографии с силикагелем с 20-55% этилацетатом в гексанах. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (20-55% этилацетат в гексанах). Нужные фракции концентрировали с получением коричневато-желтого твердого вещества (0,434 г, 40%), (ЖХ/МС) время удержания = 1,62; [M+2]<sup>+</sup> = 225,1.

#### Этап С. 6-Бром-3-изотиоцианатизохинолин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (0,251 г, 1,080 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре добавляли 6-бромизохинолин-3-амин (0,241 г, 1,080 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, ЖХ/МС указывали на образование желаемого продукта. Раствор насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-10% этилацетат-гексаны) с получением: 6-бром-3-изотиоцианатизохинолина (0,1 г, 0,377 ммоль, 35% выход) в виде желтого масла. Время удержания = 2,54; [M+H]<sup>+</sup> = 267,04.

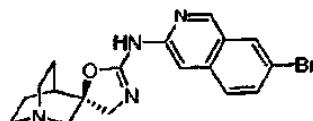
#### Этап D. (R)-N-(6-Бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



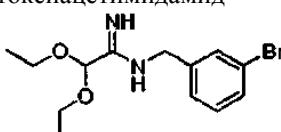
К (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлориду (0,086 г, 0,377 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,307 г, 0,943 ммоль) и 6-бром-3-изотиоцианатизохинолин (0,1 г, 0,377 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,176 мл, 1,132 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-25% [9,5:0,5 метанол:гидроксид аммония]-этилацетат) с получением (R)-N-(6-бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,054 г, 0,135 ммоль, 36% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,04 (1H, s), 7,80-8,05 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J=8,81, 1,76 Гц), 7,37 (1H, br, s), 4,10 (1H, d, J=10,58 Гц), 3,87 (1H, d, J=10,83 Гц), 3,68-3,77 (1H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,29-3,49 (4H, m), 2,45 (1H, br, s), 2,28-2,41 (1H, m), 1,86-2,15 (3H, m), ЖХ/МС время удержания = 1,76; [M+]<sup>+</sup> = 387,21.

Пример 293. (R)-N-(7-Бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

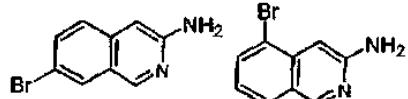


#### Этап А. N-(3-Бромобензил)-2,2-диэтоксиацетимидамид



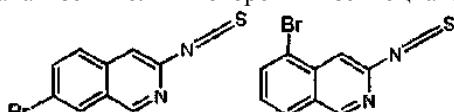
(3-Бромфенил)метанамина гидрохлорид (3,62 г, 15,64 ммоль) и метоксид натрия (3,58 мл, 15,64 ммоль) добавляли к раствору метил-2,2-диэтоксиацетимидата (5,042 г, 31,3 ммоль) в метаноле (15 мл). Мутную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч и полученную желтую смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем со 100% этилацетатом. Нужные фракции концентрировали с получением желтого вязкого масла (2,5 г, 51%), ЖХ/МС время удержания = 2,11; [M+2]<sup>+</sup> = 317,06.

Этап В. 7-Бромизохинолин-3-амин и 5-бромизохинолин-3-амин



N-(3-Бромбензил)-2,2-диэтоксиацетимид (2,5 г, 7,93 ммоль) в серной кислоте (5 мл, 95-98%) нагревали при температуре 40°C в течение 54 ч. Смесь нейтрализовали 10 М водным раствором Н.о.ОН до pH 7 и полученную взвесь фильтровали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (20-55% этилацетат в гексанах), а затем со 100% этилацетатом. Фракции концентрировали с получением коричневого твердого вещества, содержащего смесь продуктов (1,0 г, 57%), ЖХ/МС время удержания = 1,56; [M+2]<sup>+</sup> = 225,1. Смесь использовали без очистки на следующем этапе.

Этап С. 7-Бром-3-изотиоцианатизохинолин и 5-бром-1-изотиоцианатизохинолин

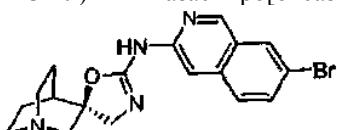


К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (1,145 г, 4,93 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре добавляли смесь 7-бромизохинолин-3-амина и 5-бромизохинолин-3-амина из этапа В (1,0 г, 4,5 ммоль). Этот оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, ЖХ/МС указывали на образование продукта. Раствор насыщенного оранжевого цвета очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-5% этилацетат-гексаны). Фракции первого продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением 7-бром-3-изотиоцианатизохинолина (0,27 г, 0,377 ммоль, 22% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ацетон) δ млн<sup>-1</sup> 9,19 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,86-8,02 (2H, m), 7,76 (1H, s), время удержания = 4,28; [M+H]<sup>+</sup> = 267,04. Фракции второго продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-изотиоцианатизохинолина (0,25 г, 0,377 ммоль, 21% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ацетон) δ млн<sup>-1</sup> 9,24 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,64 (1H, t), ЖХ/МС время удержания = 4,61; [M+H]<sup>+</sup> = 267,04.

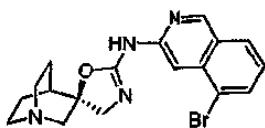
Этап D. (R)-N-(7-Бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин



К (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлориду (0,207 г, 0,905 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,737 г, 2,263 ммоль) и 7-бром-3-изотиоцианатизохинолин (0,24 г, 0,905 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (0,423 мл, 2,72 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-15% [9:1 метанол:гидроксид аммония] в этилацетате). Нужные фракции концентрировали и дополнительно очищали с использованием 5-15% [9,5:0,5 метанол:гидроксид аммония] в этилацетате с получением ((R)-N-(7-бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,061 г, 0,156 ммоль, 17% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,96 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (2H, s), 7,32 (1H, s), 4,01 (1H, d), 3,73 (1H, d), 3,35-3,42 (1H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 2,84-3,17 (4H, m), 2,13-2,35 (2H, m), 1,62-1,96 (3H, m), ЖХ/МС время удержания = 1,76; [M+]<sup>+</sup> = 387,21.

Пример 294. (R)-N-(5-Бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амин

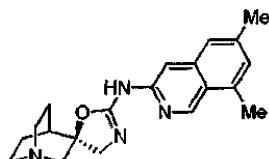


К (S)-3-(аминометил)хинукилидин-3-ол дигидрохлориду (0,207 г, 0,905 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,737 г, 2,263 ммоль) и 5-бром-3-изотиоцианатизохинолин (0,24 г, 0,905 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем добавляли N,N'-

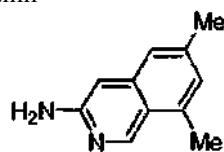
дизопропилкарбодиимид (0,423 мл, 2,72 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-15% [9:5: метанол:гидроксид аммония]-этилацетат). Нужные фракции концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (5-15% [9,5:0,5 метанол:гидроксид аммония] в этилацетате с получением (R)-N-(5-бромизохинолин-3-ил)-4Н-1'-азаспиро[оксазол-5,3'-бицикло[2,2,2]октан]-2-амина (0,248 г, 0,634 ммоль, 70% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР 400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,99 (1H, s), 7,91 (2H, dd), 7,55 (1H, br, s), 7,28 (1H, t), 3,96 (1H, d), 3,65 (1H, d), 3,17-3,26 (1H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 2,70-2,99 (4H, m), 2,03-2,30 (2H, m), 1,47-1,87 (3H, m), ЖХ/МС время удержания = 1,69; [M+2]<sup>+</sup> = 389,21.

Пример 295. (2R)-N-(6,8-Диметил-3-изохинолинил)-4Н-спиро[4-азабицикло[2,2,2]октан]-2,5'-[1,3]оксазол]-2'-амин



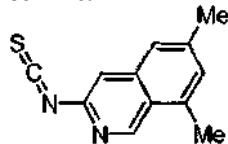
Этап А. 6,8-Диметилизохинолин-3-амин



К раствору метил-2,2-диэтоксиацетимата (1,5 г, 9,3 ммоль) в метаноле (4,9 мл) по каплям добавляли (2,4-диметилфенил)метанамин (1,2 г, 8,9 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную колбу помещали на предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем охлаждали и удаляли летучие соединения при отрицательном давлении. Неочищенный материал добавляли по каплям к серной кислоте (19,7 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 72 ч. Затем колбу помещали на водно-ледянную баню, разводили водой (50 мл) и медленно нейтрализовали до pH 10 гидроксидом натрия (10 N). Как только реакционная смесь ощелачивалась, выпадал оранжевый осадок. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 6,8-диметилизохинолин-3-амина (1,37 г, 7,95 ммоль, 90%).

<sup>1</sup>Н ЯМР 400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 8,82 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,77; [M+H]<sup>+</sup> = 173,15.

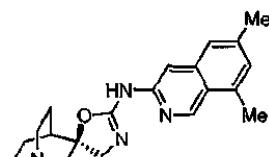
Этап В. 3-Изотиоцианат-6,8-диметилизохинолин



К раствору 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(<sup>1</sup>H)-она (1,35 г, 5,8 ммоль) в дихлорметане (19 мл) при комнатной температуре добавляли 6,8-диметилизохинолин-3-амин (1 г, 5,8 ммоль). Реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Затем охлаждали, концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с силикагелем (10-35% этилацетат в гексанах) с получением 3-изотиоцианат-6,8-диметилизохинолина (93,7 мг, 0,437 ммоль, 8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,20 (s, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 2,03; [M+H]<sup>+</sup> = 215,1.

Этап С. (2R)-N-(6,8-Диметил-3-изохинолинил)-4Н-спиро[4-азабицикло[2,2,2]октан]-2,5'-[1,3]оксазол]-2'-амин



К (S)-3-(аминометил)хинукидин-3-ол дигидрохлориду (99 мг, 0,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,4 мл) добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,3 ммоль) и 3-изотиоцианат-6,8-диметилизохинолин (93 мг, 0,43 ммоль). Взвесь помещали на предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 70°C в течение 2 ч и 30 мин. Затем добавляли N,N'-дизопропилкарбодиимид (0,27 мл, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (0-40% [9:1 метанол:гидроксид аммония] в хлороформе), а затем очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0-40% [0,1% ТФУК]-метанол-вода) с получением (2R)-

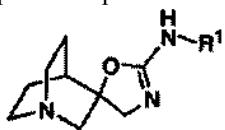
N-(6,8-диметил-3-изохинолинил)-4'Н-спиро[4-азабицикло[2.2.2]октан-2,5'-[1,3]оксазол]-2'-амина в виде соли трифтормукусной кислоты (24 мг, 0,053 ммоль, 12% выход) как белое твердое вещество.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн<sup>-1</sup> 9,29 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,38 (d, J=11,04 Гц, 1H), 4,17 (d, J=11,04 Гц, 1H), 3,94-4,10 (m, 1H), 3,86 (dd, J=15,06, 2,26 Гц, 1H), 3,51-3,67 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,73 (d, J=3,51 Гц, 1H), 2,48-2,57 (m, 3H), 2,30-2,46 (m, 1H), 1,94-2,28 (m, 3H), МС (ЖХ/МС) время удержания = 0,90; [M+H]<sup>+</sup> = 337,38.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что настоящее описание не ограничивается вышеизложенными иллюстративными примерами и что настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его основных характеристик. Таким образом, желательно, чтобы примеры рассматривались во всех отношениях как иллюстративные и не налагающие ограничений, при этом приведены ссылки на приложенную формулу изобретения, а не на вышеизложенные примеры, и все изменения, которые проистекают из значения и объема эквивалентности пунктов формулы изобретения, также входят в объем настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы I или его стереоизомер



I

где R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей изоксазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиразинил, хинолинил, изохинолинил, хинокалинил, хиназолинил, нафтиридинил, индазолил, индолил, 2-индоловил, бензизоксазолил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, фуропиридинил, тиенопиридинил, тиенопиридинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, тиазолопиридинолил, тиазолопиразинил, тиазолопирамидинил, триазолопиразинил, триазолопиразинил, пирролтриазинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5Н-хромено[4,3-d]пирамидинил, 6,7-дигидро-5Н-циклогента[d]пирамидинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 7,8-дигидрохиназолин-5(6Н)-онил и тетрагидробензотиазолил, каждый из которых независимо друг от друга замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтио, фенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонил, метилендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пирамидинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридил, фенил и бензил, и где пиридил, фенил и бензил замещены независимо друга от друга 0-2 заместителями, выбранными из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси и NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> - водород, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкил или C<sub>1-4</sub>аминоалкил;

R<sup>3</sup> - водород, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкил или C<sub>1-4</sub>аминоалкил;

или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N-(C<sub>1-4</sub>алкил)пиперазинил, морфолинил или гомопиперидинил; или их фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей диметилизоксазолил, (метил)(фенил)изоксазолил, метилпиразолил, диметилпиразолил, тиенилпиразолил, метоксифенилпиразолил, тиазолил, бромтиазолил, цианотиазолил, метилтиазолил, диметилтиазолил, (метил)(фенил)тиазолил, изопропилтиазолил, бутилтиазолил, бензилтиазолил, метоксифенилтиазолил, (метоксифенил)(метил)тиазолил, пиридинилтиазолил, (фенил)(метил)имидазолил, метилоксимидаизолил, этилоксимидаизолил, метилтиадиазолил, фторфенилтиадиазолил, фурилтиадиазолил, (диметилкарбоксамидо)(метил)тиазолил, (пирролидинилCO)тиазолил, фенилтиазолил, пиридинил, бромпиридинил, хлорпиридинил, (хлор)(фтор)пиридинил, (хлор)(метил)пиридинил, дихлорпиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, (циано)(метил)пиридинил, (циано)(диметил)пиридинил, метоксипиридинил, (метилпирролидинил)пиридинил, фенилпиридинил, метоксипиридинилпиридинил, пиридинил, бромпиридинил, хлорпиридинил, метилпиридинил, метоксипиридинил, метилтиопиридинил, пирролидинилпиридинил, пирролидинонилпиридинил, фенилпиридинил, пиридинилпиридинил, метоксипиридинилпиридинил, пиридинил, (брон)(изопропил)пиридинил, (брон)(диметил)пиридинил, (брон)(циклогексил)пиридинил, (брон)(метокси)пиридинил, (брон)(фенил)пиридинил, (брон)(пиридинил)пиридинил, хлорпиридинил, (хлор)(диметил)пиридинил, (метил)(метокси)пиридинил, метилпиридинил, этилпиридинил, (метил)(фенил)пиридинил, диметилпиридинил, бутилпиридинил, изопропилпиридинил, циклопропилпиридинил, метоксипиридинил, диметоксипиридинил, изопропоксипиридинил, циклопентоксипиридинил, дифторметоксипиридинил, трифторметоксипиридинил, феноксипиридинил,

метилтиопиrimидинил, фенилпиrimидинил, хлорфенилпиrimидинил, метилфенилпиrimидинил, метоксифенилпиrimидинил, (фенил)(триазолил)пиrimидинил, пиридинилпиrimидинил, метоксициридинилпиrimидинил, метоксициридинилпиrimидинил, нафтилпиrimидинил, пиразинил, бромпиrazinil, (бром)(метокси)пиrazinil, хлорпиrazinil, метилпиrazinil, диметилпиrazinil, бутилпиrazinil, цианопиrazinil, метоксициридинил, изопропоксициридинил, трифторметилпиrazinil, и фенилпиrazinil, и диметилтриазинил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

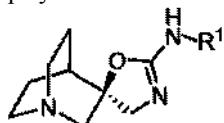
3. Соединение по п.1, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей диметилпиридиноизоксазолил, бензоксазолил, хлорбензоксазолил, фторфенилбензоксазолил, этилфенилбензоксазолил, диметиламинофенилбензоксазолил, пиридинилбензоксазолил, бензотиазолил, ацетамидобензотиазолил, бромбензотиазолил, хлорбензотиазолил, (хлор)(метил)бензотиазолил, (хлор)(метокси)бензотиазолил, фторбензотиазолил, дифторбензотиазолил, цианобензотиазолил, метилбензотиазолил, диметилбензотиазолил, (метил)(метокси)бензотиазолил, этилбензотиазолил, трифторметилбензотиазолил, гидроксибензотиазолил, метоксибензотиазолил, этоксибензотиазолил, изопропоксибензотиазолил, трифторметоксибензотиазолил, дифторметоксибензотиазолил, диметоксибензотиазолил, морфолинилбензотиазолил, (пирролидинилCO)бензотиазолил, метилсульфонилбензотиазолил, хлортиазолопиридинил, диметилтиазолопиридинил, бензилоктиазолопиридинил, дифторметоктиазолопиридинил, бензотиазолил, индолонил, индазолил, броминдазолил, хлориндазолил, фториндазолил, (метил)(метокси)индазолил, метоксииндазолил, трифторметилиндазолил, трифторметоксииндазолил, дифторметоксииндазолил, бензимидазолил, фторбензимидазолил, метилбензимидазолил, (метил)(метокси)бензимидазолил, метоксибензимидазолил, тетрагидробензотиазолил, фуропиридинил, диметилфуропиридинил, тиенопиrimидинил, изопропилтиенопиrimидинил, диметилтиенопиrimидинил, хлортриазолопиридинил, метилтриазолопиридинил, трифторметилтриазолопиридинил, метокситриазолопиридинил, триазолопиrazinil, бромпирролотриазинил, диметиламинотиазолопиrimидинил, тиазолпиrazinil, бромтиазолпиrazinil, метоксиtiазолпиrazinil, метилтиотиазолпиrazinil, метоксиtiазолопиrimidinil, (метил)(метокси)tiазолопиrimidinil, хинолинил, бромхинолинил, фторхинолинил, метилхинолинил, (метил)(метокси)хинолинил, изохинолинил, бромизохинолинил, дихлоризохинолинил, метилизохинолинил, диметилизохинолинил, хиноксалинил, хлорхиноксалинил, метилхиноксалинил, метоксихиноксалинил, хиназолинил, бромхиназолинил, нафтиридинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5Н-хромено[4,3-d]пиrimидинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиrimидинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил и 7,8-дигидрохиназолин-5(6Н)-онил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей фенилтиазолил, (хлор)(метил)пиридинил, (бром)(фенил)пиrimидинил, метоксициридинил, дифторметоксициридинил, дифторэтоксициридинил, циклопентоксициридинил, (метилфенил)пиrimидинил, (метоксифенил)пиrimидинил, бромпиrazinil, хлорпиrazinil, метилтиопиrazinil, метоксибензотиазолил, этоксибензотиазолил, дифторметоксибензотиазолил, тиазолопиридинолил, трифторметилиндазолил, бензимидазолил, изохинолинил и хиназолинил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Стереоизомер соединения по п.1 формулы Ia



Ia

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей диметилизоксазолил, (метил)(фенил)изоксазолил, метилпиrazolil, диметилпиrazolil, тиенилпиrazolil, метоксифенилпиrazolil, тиазолил, бромтиазолил, цианотиазолил, метилтиазолил, диметилтиазолил, (метил)(фенил)тиазолил, изопропилтиазолил, бутилтиазолил, бензилтиазолил, метоксифенилметилтиазолил, фенилтиазолил, хлорфенилтиазолил, метоксифенилтиазолил, (метоксифенил)(метил)тиазолил, пиридинилтиазолил, (фенил)(метил)имидазолил, метилоксадиазолил, этилоксадиазолил, метилтиадиазолил, фторфенилтиадиазолил, фурилтиадиазолил, (диметилкарбоксамидо)(метил)тиазолил, (пирролидинилCO)тиазолил, фенилтиазолил, пиридинил, бромпиридинил, хлорпиридинил, (хлор)(фтор)пиридинил, (хлор)(метил)пиридинил, дихлорпиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, (циано)(метил)пиридинил, (циано)(диметил)пиридинил, метоксициридинил, (метилпирролидинил)пиридинил, фенилпиридинил, метоксициридинилпиридинил, пиридинил, бромпиридинил, хлорпиридинил, метилпиридинил, метилтиопиридинил, пиридинилпиридинил, метоксициридинилпиридинил, пиридинил, (бром)(изопропил)пиридинил, (бром)(диметил)пиридинил, (бром)(фенил)пиридинил, (бром)(пиридинил)пиридинил, хлорпиридинил, (хлор)(диметил)пиридинил, (метил)(метокси)пиридинил, метилпиридинил, этилпиридинил,

(метил)(фенил)пиrimидинил, диметилпиrimидинил, бутилпиrimидинил, изопропилпиrimидинил, циклопропилпиrimидинил, метоксициримидинил, диметоксициримидинил, изопропоксициримидинил, циклопентоксициримидинил, дифторметоксициримидинил, трифтогорэтоксициримидинил, феноксициримидинил, метилтиопиrimидинил, фенилпиrimидинил, хлорфенилпиrimидинил, метилфенилпиrimидинил, метоксифенилпиrimидинил, (фенил)(триазолил)пиrimидинил, пиридинилпиrimидинил, метоксициримидинилпиrimидинил, метоксициримидинилпиrimидинил, нафтилпиrimидинил, пиразинил, бромпиразинил, (бром)(метокси)пиразинил, хлорпиразинил, метилпиразинил, диметилпиразинил, бутилпиразинил, цианопиразинил, метоксициримидинил, изопропоксициримидинил, трифтогорэтоксициримидинил и фенилпиразинил и диметилтриазинил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.5, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей диметилпиридиноизоксазолил, бензоксазолил, хлорбензоксазолил, фторфенилбензоксазолил, этилфенилбензоксазолил, диметиламинофенилбензоксазолил, пиридинилбензоксазолил, бензотиазолил, ацетамидобензотиазолил, бромбензотиазолил, хлорбензотиазолил, (хлор)(метил)бензотиазолил, (хлор)(метокси)бензотиазолил, фторбензотиазолил, дифторбензотиазолил, цианобензотиазолил, метилбензотиазолил, диметилбензотиазолил, (метил)(метокси)бензотиазолил, этилбензотиазолил, трифтогорэтоксициримидинил, гидроксибензотиазолил, метоксибензотиазолил, этоксибензотиазолил, изопропоксибензотиазолил, трифтогорэтоксициримидинил, дифторметоксибензотиазолил, диметоксибензотиазолил, морфолинилбензотиазолил, (пирролидинилСО)бензотиазолил, метилсульфонилбензотиазолил, хлортиазолопиридинил, диметилтиазолопиридинил, бензилоксициримидинил, дифторметоксициримидинил, бензотиазолил, индолонил, индазолил, броминдазолил, хлориндазолил, фториндазолил, (метил)(метокси)индазолил, метоксииндазолил, трифтогоретилендиндазолил, трифтогорэтоксициримидинил, дифторметоксициримидинил, бензимидаузолил, фторбензимидаузолил, метилбензимидаузолил, (метил)(метокси)бензимидаузолил, метоксибензимидаузолил, тетрагидробензотиазолил, фуропиридинил, диметилфуропиридинил, тиенопиридинил, изопропилтиенопиридинил, диметилтиенопиридинил, хлортиазолопиридинил, метилтиазолопиридинил, трифтогорэтоксициримидинил, метокситриазолопиридинил, триазолопиразинил, бромпирролотриазинил, диметиламинотриазолопиридинил, тиазолпиразинил, бромтиазолпиразинил, метокситриазолпиразинил, метилтиотриазолопиразинил, метокситриазолопиридинил, (метил)(метокси)тиазолопиридинил, хинолинил, бромхинолинил, фторхинолинил, метилхинолинил, (метил)(метокси)хинолинил, изохинолинил, бромизохинолинил, дихлоризохинолинил, метилизохинолинил, диметилизохинолинил, хиноксалинил, хлорхиноксалинил, метилхиноксалинил, метоксихиноксалинил, хиназолинил, бромхиназолинил, нафтиридинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5Н-хромено[4,3-d]пириддинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пириддинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил и 7,8-дигидрохиназолин-5(6Н)-онил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.5, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей фенилтиазолил, (хлор)(метил)пиридинил, (бром)(фенил)пириддинил, метоксициримидинил, дифторметоксициримидинил, дифторэтоксициримидинил, циклопентоксициримидинил, (метилфенил)пириддинил, (метоксифенил)пириддинил, бромпиразинил, хлорпиразинил, метилтиопиразинил, метоксибензотиазолил, этоксибензотиазолил, дифторметоксибензотиазолил, тиазолопиридинолил, трифтогорэтоксициримидинил, бензимидаузолил, изохинолинил и хиназолинил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.5, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей тиазолил, пиридинил, пиридинил, пирамидинил, пиразинил, бензотиазолил, тиазолопиридинил, индазолил, бензимидаузолил, изохинолинил и хиназолинил, каждый из которых независимо друг от друга замещен 0-3 заместителями, выбранными из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтио, фенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонил, метиллендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пириддинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридил, фенил и бензил, и где пиридил, фенил и бензил независимо друг от друга замещены 0-2 заместителями, которые выбирают из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкил и C<sub>1-4</sub>галоалкокси, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей пиридинил, пириддинил, пиразинил, тиазолопиридинил и изохинолинил, каждый из которых независимо друг от друга замещен 0-3 заместителями, которые выбирают из группы, содержащей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтио, фенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонил, метиллендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пириддинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридил, фенил и бензил, и где пиридил, фенил и бензил независимо друг от друга замещены 0-2 заместителями, выбранными из группы, содержащей гало и C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,

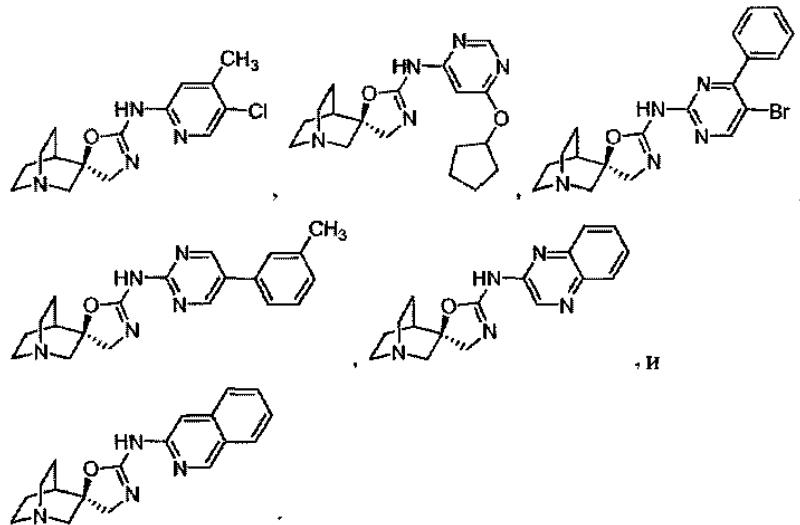
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы, содержащей пиридинил и изохинолинил, которые независимо друг от друга замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, содержа-

щей C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкилио, фенокси, бензилокси, гало, гидрокси, циано, C<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пирролидинонол, метилендиокси, фурил, тиенил, триазолил, пиrimидинил, нафтил, C<sub>1-4</sub>алкиламидо, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, пиридил, фенил и бензил, и где пиридил, фенил и бензил независимо друг от друга замещены 0-2 заместителями, выбранными из группы, содержащей галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкил, C<sub>1-4</sub>галоалкокси и NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение, выбранное из группы, содержащей



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ лечения шизофрении или болезни Альцгеймера, заключающийся во введении больному терапевтически эффективного количества соединения по п.1.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2