



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92360** (13) **C2**  
(51) МПК (2009)  
**C07D 471/18** (2006.01)  
**A61K 31/439**  
**A61P 25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

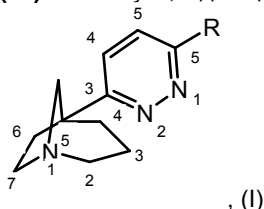
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПОХІДНІ 5-ПІРИДАЗИНІЛ-1-АЗАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНУ, ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ**

1

- (21) а200803421  
(22) 07.08.2006  
(24) 25.10.2010  
(86) PCT/FR2006/001911, 07.08.2006  
(31) 0508594  
(32) 18.08.2005  
(33) FR  
(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.  
(72) ГАЛЛІ ФРЕДЕРІК, FR, ЛЕКЛЕРК ОДІЛЬ, FR,  
ЛОКХЕД АЛІСТЕР В., FR, ВАШЕ ЖЮЛЬЄН, FR  
(73) САНОФІ-АВЕНТИС, FR  
(56) WO03/057697 A; 17.07.2003  
WO0034284 A; 15.06.2000  
WO0034279 A; 15.06.2000  
(57) 1. Сполука, відповідна формулі (I)



де:

R являє собою

атом водню або галогену або

феніл, заміщений при необхідності одним або декількома атомами галогенів, однією або декількома групами, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, нітро, аміно, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіно, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідрокси, ацетилу або метилендіокси;

або групу, вибрану з піридинілу, піразолілу, імідазолілу, триазолілу, тетразолілу, оксазолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу, тієнілу, фурилу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піролілу, нафтилу, причому така група при необхідності може бути заміщеною однією або декількома групами, вибраними з атомів галогенів, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, трифторметокси, трифторметилу, нітро, ціано, гідрокси, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно або ді(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно;

у вигляді основи або кислотно-адитивної солі, а також у вигляді гідрату або сольвату.

2

2. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

R являє собою

атом галогену або

феніл, заміщений при необхідності одним або декількома атомами галогенів, однією або декількома групами, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси;

або групу, вибрану з піридинілу, піразолілу, імідазолілу, триазолілу, тетразолілу, оксазолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу, тієнілу, фурилу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піролілу, нафтилу, причому така група при необхідності може бути заміщеною одним або декількома (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілами; у вигляді основи або кислотно-адитивної солі, а також у вигляді гідрату або сольвату.

3. Сполука формули (I) за пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що

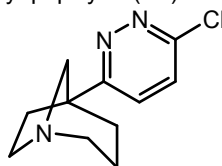
R являє собою

атом галогену або

феніл, заміщений при необхідності одним або декількома атомами галогенів, однією або декількома групами, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси;

або групу, вибрану з піридинілу, піразолілу, імідазолілу, тієнілу, фурилу, піролілу, причому така група при необхідності може бути заміщеною одним або декількома (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілами; у вигляді основи або кислотно-адитивної солі, а також у вигляді гідрату або сольвату.

4. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VII)



(VII)

вводять в реакцію з бороновою кислотою формули R-B(OH)<sub>2</sub>, в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності паладієвого каталізатора;

(13) **C2**

(11) **92360**

(19) **UA**

або із сполукою формули R-H, в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності сильної основи в розчиннику;

або з похідним олова формули  $R-Sn[(CH_2)_3(CH_3)]_3$ , в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності паладієвого каталізатора;

або із сполукою формули R-H, в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності н-бутиллітію, хлориду цинку і паладієвого каталізатора.

5. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що він містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 або адитивну сіль такої сполуки з фармацевтично прийнятною кислотою або також гідрат або сольват сполуки формули (I).

6. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват такої сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

7. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування і профілактики когнітивних розладів; порушень процесів, що визначають увагу; розладів виконавчих функцій, пов'язаних з хворобою Альцгеймера, патологічним або нормальним старінням, синдромом Паркінсона, трисомією 21, психічними патологіями, алкогольним синдромом Корсакова, судинними деменціями, черепни-

ми травмами; рухових розладів, що спостерігаються при хворобі Паркінсона або інших неврологічних хворобах або анатомо-гістопатологічних ураженнях, пов'язаних з вказаними нейродегенеративними хворобами.

8. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики судинних ушкоджень головного мозку, випадків гіпоксії головного мозку, психічних патологій.

9. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики симптомів, зумовлених позбавленням тютюну, алкоголю, різних субстанцій, що викликають залежність.

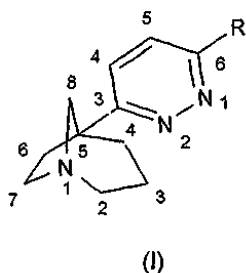
10. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болю.

11. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування ішемії нижніх кінцівок, облітеруючого артеріїту нижніх кінцівок, ішемії серця, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, погіршення загоєння уражень шкіри у хворих на діабет, варикозних виразок при венозній недостатності.

12. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування запальних процесів.

Даний винахід належить до похідних 5-піридазиніл-1-азабіцикло[3.2.1]октану, їх одержання і застосування в терапії.

Винахід належить до сполук, відповідних загальній формулі (I)



де:

R являє собою

атом водню або галогену;

або феніл, заміщений при необхідності одним або декількома атомами галогенів, однією або декількома групами, вибраними з  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкокси, нітро, аміно, ді $(C_1-C_3)$ алкіламіно, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідрокси, ацетилу або метилендіокси;

або групу, вибрану з піридинілу, піразолілу, імідазолілу, тριαзолілу, тетразолілу, оксазолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу, тієнілу, фурилу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піролілу, нафтилу, причому така група при необхідності може бути заміщеною однією або декількома групами, вибра-

ними з атомів галогенів,  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкокси, трифторметокси, трифторметилу, нітро, ціано, гідрокси, аміно,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно або ді $(C_1-C_6)$ алкіламіно.

У той же час атом вуглецю в позиції 5 циклу азабіцикло[3.2.1]октану є асиметричним, так що сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді двох енантіомерів або їх суміші. Такі енантіомери, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, становлять частину даного винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати також у вигляді основ або кислотно-адитивних солей. Такі адитивні солі становлять частину даного винаходу. Як ці солі, які можуть бути одержані з фармацевтично прийнятними кислотами, так і солі інших кислот, наприклад, застосовуваних для очищення або виділення сполук формули (I), також становлять частину даного винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати також у вигляді гідратів або сольватів, а саме, у вигляді асоціатів або комбінацій з однією або декількома молекулами води або з розчинником. Такі гідрати і сольвати також становлять частину даного винаходу.

У межах даного винаходу розуміють під:

- атомом галогену атом фтору, хлору, броду або йоду;

- алкілом аліфатичну насичену лінійну або розгалужену групу. Як приклади можна згадати метилну, етильну, пропілну, ізопропілну, бутильну, ізобутильну, трет-бутильну, пентильну групи і т. д.;

- алкоксигрупою О-алкіл, в якому алкіл є таким, як визначено раніше.

Серед сполук формули (I), що є об'єктами даного винаходу, першу підгрупу сполук складають сполуки, в яких:

R являє собою

атом галогену, більш переважно хлор;

або феніл, заміщений при необхідності одним або декількома атомами галогенів, більш переважно хлору або фтору, однією або декількома групами, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, більш переважно метилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, більш переважно метокси;

або групу, вибрану з піридинілу, піразолілу, імідазолілу, триазолілу, тетразолілу, оксазолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу, тієнілу, фурилу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піролілу, нафтилу, причому така група при необхідності може бути заміщеною одним або декількома (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілами, більш переважно метильними групами.

Серед сполук формули (I), що є об'єктами даного винаходу, другу підгрупу сполук складають сполуки, в яких:

R являє собою

атом галогену, більш переважно хлор;

або феніл, заміщений при необхідності одним або декількома атомами галогенів, більш переважно хлору або фтору, однією або декількома групами, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, більш переважно метилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, більш переважно метокси;

або групу, вибрану з піридинілу, піразолілу, імідазолілу, тієнілу, фурилу, піролілу, причому така група при необхідності може бути заміщеною одним або декількома (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілами, більш переважно метильними групами.

Під захисною групою далі розуміють групу, яка, з одного боку, дозволяє захищати в ході синтезу активну функціональну групу, таку як гідрокси- або аміногрупа, і, з іншого боку, дозволяє відновлювати активну функціональну групу без зміни в кінці синтезу. Приклади захисних груп, а також методики введення і видалення захисних груп наведені у виданні "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al, 2<sup>nd</sup> Edition (John Wiley & Sons; Inc., New York), 1991.

Під відхідною групою далі розуміють групу, яка може бути легко відщеплена від молекули розри-

вом гетеролітичного зв'язку з видаленням електронної пари. Така група також може бути легко заміщена іншою групою, наприклад, по реакції заміщення. Такими відхідними групами є, наприклад, галогени або активна гідроксигрупа, така як метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, трифлат, ацетат і т. д. Приклади відхідних груп, а також довідкова інформація по їх одержанню наведені у виданні "Advanced in Organic Chemistry", J. March, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

За даним винаходом сполуки загальної формули (I) можна одержати способом, який проілюстрований наведеною далі схемою 1.

Сполуку формули (II), в якій PPh<sub>3</sub> означає трифенілфосфінову групу, приводять у взаємодію з етилглюксилатом для одержання сполуки формули (III). Відновлення подвійного етиленового зв'язку дає сполуку формули (IV), яку приводять у взаємодію з гідразингідратом для одержання сполуки формули (V). Останню сполуку обробляють бромом в оцтовій кислоті для одержання сполуки формули (VI). Обробка одержаної сполуки оксихлоридом фосфору приводить до сполуки формули (VII). Сполуки формули (I) можуть бути одержані потім, виходячи із сполуки формули (VII), будь-якими відомими способами, наприклад:

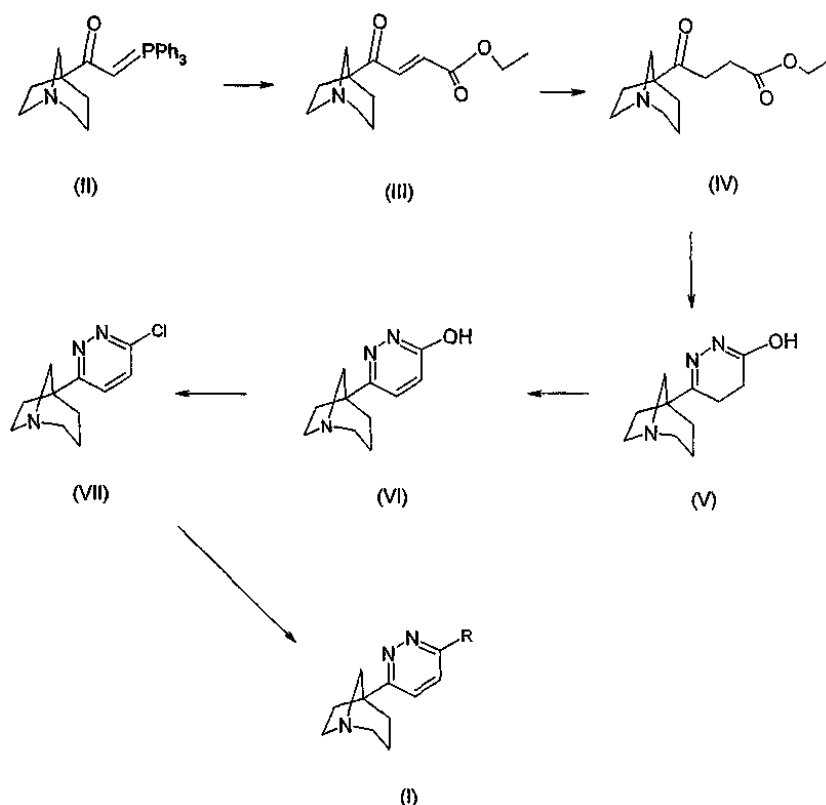
- з бороновою кислотою формули R-B(OH)<sub>2</sub>, в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності паладієвого каталізатора, наприклад тетракистрифенілфосфінпаладію;

- із сполукою формули R-H, в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності сильної основи, наприклад гідриду натрію, в розчиннику, наприклад в диметилформаміді;

- з похідним олова формули R-Sn[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)]<sub>3</sub>, в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності паладієвого каталізатора, наприклад біс(трифенілфосфін)дихлорпаладію;

- із сполукою формули R-H, в якій R є таким, як визначено в загальній формулі (I), в присутності н-бутиллітію, хлориду цинку і паладієвого каталізатора, наприклад тетракистрифенілфосфінпаладію.

Схема 1



Сполуку формули (II) одержують способами, описаними в літературних джерелах, наприклад в J. Med. Chem. 1992, 2392.

Вказані на схемі 1 вихідні речовини і реагенти, способи одержання яких не описані, є в продажу або описані в літературі, або можуть бути одержані способами, описаними або відомими фахівцеві в даній галузі техніки.

Даний винахід в одному з інших своїх аспектів належить також до сполук формул (II)-(VII). Такі сполуки є корисними як проміжні сполуки в синтезі сполук загальної формули (I).

У подальших прикладах описане одержання деяких сполук за даним винаходом. Дані приклади не є обмежувальними і наведені тільки для ілюстрації даного винаходу. Вказані в заголовках номери сполук, наведені в дужках, відповідають номерам, вказаним в першому стовпці таблиці, наведеної далі для ілюстрації хімічної структури і фізичних властивостей деяких сполук за даним винаходом.

Приклад 1 (сполука № 1)

5-(6-Фенілпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октан

1.1. Етил-(2E)-4-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)-4-оксобут-2-еноат

У тригорлу колбу місткістю 100 мл помішують розчин 5,00 г (12,09 ммоль) 1-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)-2-(трифенілфосфініліден)етанону в 20 мл хлороформу і 20 мл толуолу. Додають 1,36 г (13,3 ммоль) етилглюксилату і перемішують реакційну масу при кімнатній температурі протягом 15 хв. Розчинник

видаляють випарюванням при зниженому тиску і одержаний залишок очищають хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю хлороформу, метанолу і аміаку в пропорції 89/2/0,2.

Одержують 1,44 г продукту у вигляді твердої аморфної речовини.

1.2. Етил-4-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)-4-оксобутаноат

У реактор гідратування помішують розчин 2,95 г (12,43 ммоль) етил-(2E)-4-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)-4-оксобут-2-еноату, одержаного на стадії 1.1, в 100 мл етилового спирту в присутності 0,4 г паладію, адсорбованого із вмістом 5% на вугіллі. Реакційну масу перемішують при тиску водню приблизно 0,28 МПа протягом 1 год. при кімнатній температурі, потім фільтрують через діатоміт і розчинник видаляють випарюванням при зниженому тиску.

Одержують 2,97 г необхідного продукту у вигляді твердої аморфної речовини.

1.3. 6-(1-Азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)-4,5-дигідропіридазин-3-ол

У тригорлу колбу місткістю 250 мл помішують розчин 2,90 г (12,12 ммоль) етил-4-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)-4-оксобутаноату, одержаного на стадії 1.2, в 50 мл етилового спирту. Потім додають 1,94 г (60,59 ммоль) гідразингідрату і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 15 год. Розчинник випарюють досуха при зниженому тиску і залишок очищають хроматографуванням на колонці з силікагелем,

елюючи сумішшю хлороформу, метанолу і аміаку в пропорції 90/10/1.

Одержують 1,6 г необхідного продукту у вигляді твердої аморфної речовини.

1.4. Гідробромід (1:1) 6-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)піридазин-3-олу

У тригорлу колбу місткістю 50 мл помішують розчин 1,54 г (7,43 ммоль) 6-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)-4,5-дигідропіридазин-3-олу, одержаного на стадії 1.3, в 20 мл оцтової кислоти. Реакційну масу нагрівають до 70°C і додають 1,31 г (8,17 ммоль) бромю. Перемішують протягом 15 хв. і додають додатково 1,31 г (8,17 ммоль) бромю. Потім реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 2 год. Розчинник видаляють фільтруванням і залишок розтирають в метанолі. Одержані кристали відділяють фільтруванням при зниженому тиску.

Одержують 2 г необхідного продукту.

Температура плавлення: 196-198°C.

1.5. 5-(6-Хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октан

У тригорлу колбу місткістю 50 мл помішують розчин 2,1 г (7,34 ммоль) гідроброміду (1:1) 6-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)піридазин-3-олу, одержаного на стадії 1.4, в 15 мл оксихлориду фосфору. Реакційну суміш нагрівають при 130°C протягом 30 хв. і потім виливають в 500 мл льодяної води. Потім водний шар підлюговують додаванням 30%-го водного розчину гідроксиду натрію і екстрагують хлороформом. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Одержують 1,56 г продукту у вигляді твердої речовини.

Температура плавлення: 139-141°C.

1.6. (+) або (-)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октан

Рацемічну суміш 5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану, одержану на стадії 1.5, розділяють рідинною хроматографією на хіральній нерухомій фазі для одержання правообертального і лівообертального енантіомерів, (+)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану і (-)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану відповідно.

(+)-5-(6-Хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октан:  $[\alpha]_D^{20} = +30,9^\circ$  (с=1, CH<sub>3</sub>OH);

(-)-5-(6-Хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октан:  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  (с=1, CH<sub>3</sub>OH).

1.7. 5-(6-Фенілпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октан

У тригорлу колбу місткістю 25 мл помішують послідовно 0,3 г (1,34 ммоль) 5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану, одержаного на стадії 1.5, і 0,245 г (2,01 ммоль) фенілборонової кислоти, розчиняючи в 8 мл толуолу. Потім додають 1,42 мл (2,84 ммоль) 2 М водного розчину карбонату натрію, 1,5 мл етанолу і 0,0465 г (0,04 ммоль) тетраакис(трифенілфосфін)паладію. Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 20 год., охолоджують до кімнатної температури і виливають в 20 мл води. Водний шар екстрагують три рази по 30 мл хлороформу, об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають

хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю хлороформу, метанолу і аміаку в пропорції 95/5/0,5.

Таким чином, одержують 0,32 г необхідного продукту у вигляді кристалів.

Температура плавлення: 133-134°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (м. ч.): 8,15 (2H, д); 7,85 (1H, д); 7,60-7,40 (4H, м); 3,40-2,80 (6H, м); 2,30 (2H, т); 2,15-1,85 (2H, м); 1,80 (1H, с); 1,70-1,50 (1H, м).

Сполуки №№ 2, 3 і 14 були одержані за методикою, описаною в прикладі 1.

Приклад 2 (сполука № 5)

Гідрохлорид (1:1) 5-[6-(5-метил-2-тієніл)піридазин-3-іл]-1-азабіцикло[3.2.1]октан

Дану сполуку одержують за методикою, описаною на стадії 1.6 прикладу 1, виходячи з 5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану, одержаного на стадії 1.5 прикладу 1, і 5-метилсульфаніл-2-тієнілборонової кислоти. Гідрохлорид одержують обробкою основи розчином соляної кислоти в пропан-2-олі, одержані кристали відділяють фільтруванням і сушать у вакуумі.

Температура плавлення: 245-246°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (м. ч.): 8,15 (1H, д); 7,75 (1H, д); 7,75 (1H, д); 6,95 (1H, д); 3,75-3,25 (6H, м); 2,45 (3H, с); 2,15-1,85 (6H, м).

Сполуки №№ 6-11 були одержані за методикою, описаною в прикладі 2.

Сполуки №№ 12, 13, 16, 17, 22 і 23 були одержані за методикою, описаною в прикладі 2, виходячи з (+)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану, одержаного розділенням рацемічної суміші (одержаної на стадії 1.5 прикладу 1) рідинною хроматографією на хіральній нерухомій фазі.

Сполуки №№ 15, 20 і 21 були одержані за методикою, описаною в прикладі 2, виходячи з (-)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану, одержаного розділенням рацемічної суміші (одержаної на стадії 1.5 прикладу 1) рідинною хроматографією на хіральній нерухомій фазі.

Приклад 3 (сполука № 25)

(+)-5-[6-(1H-імідазол-1-іл)піридазин-3-іл]-1-азабіцикло[3.2.1]октан

У тригорлу колбу місткістю 10 мл помішують розчин 0,228 г (3,35 ммоль) імідазолу в 4 мл диметилформаміду. Потім додають 0,137 г (3,42 ммоль) гідриду натрію у вигляді 60%-ої дисперсії в маслі і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім суміш додають до розчину (+)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану (одержаного розділенням рацемічної суміші, одержаної на стадії 1.5 прикладу 1, рідинною хроматографією на хіральній нерухомій фазі) (0,15 г, 0,67 ммоль) в диметилформаміді і реакційну суміш нагрівають при 90°C протягом 15 годин і далі при 110°C протягом 3 годин, потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок обробляють 10 мл хлороформу і 10 мл насиченого водного розчину карбонату натрію. Водний шар екстрагують додатково 10 мл хлороформу і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографуванням на силікагелевій пластині, елюючи сумішшю хлорофор-

му, метанолу і аміаку в пропорції 85/15/1,5. Одержують 0,111 г необхідного продукту.

Температура плавлення: 177-179°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) δ (м. ч.): 8,55 (1H, с); 8,10 (1H, д); 8,00 (1H, с); 7,85 (1H, д); 7,15 (1H, с); 3,15-2,70 (6H, м); 2,25-1,75 (5H, м); 1,60-1,35 (1H, т).

Сполука № 26 була одержана за методикою, описаною в прикладі 3.

Приклад 4 (сполука № 19)

Гідрохлорид (2:1) (+)-5-[6-(1H-імідазол-4-іл)піридазин-3-іл]-1-азабіцикло[3.2.1]октану

4.1. (+)-5-[6-(1-трифенілметилімідазол-4-іл)піридазин-3-іл]-1-азабіцикло[3.2.1]октан

У тригорлу колбу місткістю 10 мл поміщують послідовно розчин 0,14 г (0,63 ммоль) (+)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану (одержаного розділенням рацемічної суміші, одержаної на стадії 1.5 прикладу 1, рідинною хроматографією на хіральній нерухомій фазі) (0,15 г, 0,67 ммоль) в 3 мл тетрагідрофурану, 0,94 г (1,56 ммоль) 1-трифенілметил-4-трибутилстанілімідазолу і 0,027 г (0,037 ммоль) біс(трифенілфосфін)дихлорпаладію. Потім суміш нагрівають при 100°C в атмосфері аргону протягом 15 годин, після чого додають 10 мл хлороформу і 10 мл насиченого водного розчину карбонату натрію. Водний шар екстрагують додатково 10 мл хлороформу і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю хлороформу, метанолу і аміаку в пропорції 96/4/0,4. Одержують необхідний продукт, забруднений надлишком 1-трифенілметил-4-трибутилстанілімідазолу, у вигляді твердої аморфної речовини.

4.2. Гідрохлорид (2:1) (+)-5-[6-(1H-імідазол-4-іл)піридазин-3-іл]-1-азабіцикло[3.2.1]октану

У тригорлу колбу місткістю 10 мл поміщують розчин (+)-5-[6-(1-трифенілметилімідазол-4-іл)піридазин-3-іл]-1-азабіцикло[3.2.1]октану у вигляді залишку, одержаного на стадії 4.1, в 4 мл метанолу. Потім додають 0,6 мл 6 н. розчину соляної кислоти в ізопропіловому спирті і реакційну суміш нагрівають при 80°C протягом 3 годин. Розчин концентрують при зниженому тиску і залишок розтирають в дітиловому ефірі. Одержані кристали відділяють фільтруванням і сушать у вакуумі. Одержують 0,12 г продукту.

Температура плавлення: 269-271°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) δ (м. ч.): 11,20 (1H, с); 9,10 (1H, с); 8,45 (1H, с); 8,35 (1H, д); 7,95 (1H, д); 3,70 (2H, с); 3,60-3,45 (2H, т); 3,30 (2H, д); 2,45-1,85 (6H, м).

Сполука №№ 18 була одержана за методикою, описаною в прикладі 4, виходячи з (-)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану, одержаного розділенням рацемічної суміші (одержаної на стадії 1.5 прикладу 1) рідинною хроматографією на хіральній нерухомій фазі.

Приклад 5 (сполука № 24)

Гідробромід (2:1) (-)-5-[6-(1H-імідазол-2-іл)піридазин-3-іл]-1-азабіцикло[3.2.1]октан

У тригорлу колбу місткістю 25 мл поміщують розчин 0,39 г (2,23 ммоль) 1-(диметиламіносальфоніл)імідазолу в 10 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш охолоджують до -78°C і додають по краплях 1,4 мл 1,6 М розчину н-бутиллітію в гексані протягом 20 хвилин. Потім додають розчин 0,31 г (2,32 ммоль) хлориду цинку в 4 мл тетрагідрофурану. Перемішують, даючи температурі підвищитися до 20°C, потім додають послідовно 0,48 г (3,58 ммоль) хлориду цинку, 0,06 г (0,05 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію і 0,2 г (0,89 ммоль) (-)-5-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]октану (одержаного розділенням рацемічної суміші, одержаної на стадії 1.5 прикладу 1, рідинною хроматографією на хіральній нерухомій фазі), розчиняючи в 5 мл тетрагідрофурану. Потім суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 24 годин і далі охолоджують до кімнатної температури. Додають 50 мл 30%-го водного розчину гідроксиду натрію і 30 мл хлороформу. Водний шар екстрагують хлороформом і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Одержаний залишок переводять в розчин 10 мл діоксану і 1,5 мл 2 н. водного розчину соляної кислоти. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок обробляють 30 мл хлороформу і 30 мл насиченого водного розчину карбонату натрію. Водний шар екстрагують хлороформом і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографуванням на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю хлороформу, метанолу і аміаку в пропорції 90/10/1. Одержують 0,033 г необхідного продукту, який розчиняють в 3 мл ізопропілового спирту з подальшим додаванням 0,045 мл 5,7 н. розчину бромоводневої кислоти в оцтовій кислоті. Кристали, що утворилися, відділяють фільтруванням і сушать у вакуумі. Одержують 0,027 г продукту.

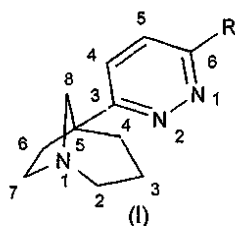
Температура плавлення: 290-292°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) δ (м. ч.): 10,15 (1H, с); 8,40 (1H, д); 8,05 (1H, д); 7,80 (2H, с); 3,80 (1H, с); 3,70-3,50 (2H, т); 3,35 (2H, д); 2,45-1,85 (6H, м).

Представлена далі таблиця 1 наведена для ілюстрації хімічної структури і фізичних властивостей деяких сполук за даним винаходом. У згаданій таблиці:

- значення, вказані в стовпці із заголовком [ $\alpha_D^{20}$ ] (CH<sub>3</sub>OH), характеризують оберталну здатність сполуки, причому концентрація в г/100 мл метанолу, при якій здійснювали вимірювання, вказана в дужках; сполуки, для яких в даному стовпці відомості відсутні, являють собою рацемати;

- знак "-" в стовпці "Сіль" означає сполуку у вигляді основи, "HBr" означає гідробромід, а "HCl" означає гідрохлорид. Молярні співвідношення "кислота:основа" вказані поряд.



№	R	Сіль	$[\alpha]^{20}_D$ (CH <sub>3</sub> OH)	PF (°C) (температура плавлення)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-	133-134
2	3-фурил	-	-	140-141
3	4-CH <sub>3</sub> -2-тієніл	-	-	139-140
4	Cl	HCl 1:1	-	234-235
5	5-CH <sub>3</sub> -2-тієніл	HCl 1:1	-	245-246
6	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	HCl 1:1	-	182-184
7	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl 1:1	-	229-231
8	2-фурил	HCl 1:1	-	274-275
9	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	HCl 1:1	-	224-226
10	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl 1:1	-	269-270
11	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl 1:1	-	231-232
12	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -4-піразоліл	HCl 1:1	н.в.* енантіомер (+)	260-261
13	2-піроліл	-	+39,6 (c=0,6)	207-209
14	3-піридиніл	-	-	131-133
15	5-CH <sub>3</sub> -2-тієніл	HCl 1:1	-17 (c=0,45)	270-272
16	3-фурил	HCl 1:1	+14,1 (c=0,3)	226-228
17	5-CH <sub>3</sub> -2-тієніл	HCl 1:1	+20,6 (c=0,38)	269-271
18	4-імідазоліл	HCl 2:1	-18,2 (c=1)	271-273
19	4-імідазоліл	HCl 2:1	+15,8 (c=1)	269-271
20	4-піразоліл	HBr 2:1	-17,1 (c=1)	221-223
21	1-CH <sub>3</sub> -4-піразоліл	HBr 2:1	-17 (c=1)	273-275
22	4-піразоліл	HBr 2:1	+14,9 (c=0,7)	295-297
23	1-CH <sub>3</sub> -4-піразоліл	HBr 2:1	+15,4 (c=1)	279-281
24	2-імідазоліл	HBr 2:1	-15,3 (c=0,65)	290-292
25	1-імідазоліл	-	+63,6 (c=0,2**)	177-179
26	1-імідазоліл	-	-49,5 (c=0,4)	177-179

\*н.в. = значення не визначене

\*\*концентрація в г/100 мл ДМСО

Сполуки за даним винаходом були об'єктом фармакологічних випробувань, які виявили їх перспективність як активних речовин лікарських засобів.

Також вони були вивчені відносно їх спорідненості до нікотинових рецепторів, що містять субодиницю  $\alpha_7$ , згідно з методиками, описаними Mark і Collins у виданні J. Pharmacol Exp. Ther. 1982, 22, 564 і Marks et coll. у виданні Mol. Pharmacol. 1986, 30, 427.

Здійснюють декапітацію щурів-самців лінії OFA з масою тіла від 150 до 200 г, швидко відбирають весь головний мозок, гомогенізують його за допомогою подрібнювача Polytron™ в 15 об'ємах 0,32 М розчину сахарози при 4°C і потім центрифугують при 1000 g протягом 10 хв. Осад відділяють і супернатант центрифугують при 8000 g протягом 20 хв. при 4°C. Осад відділяють, гомогенізують його за допомогою подрібнювача Polytron™ в 15 об'ємах

бідистильованої води при 4°C і потім центрифугують при 8000 g протягом 20 хв. Осад відділяють і центрифугують супернатант і лейкоцитарну плівку ("buffy coat") при 40000 g протягом 20 хв. при 4°C. Осад відділяють, знов переводять в суспензію з 15 об'ємами бідистильованої води при 4°C і центрифугують ще раз при 40000 g протягом 20 хв. перед консервацією при -80°C.

У день експерименту повільно розморожують тканину і переводять в суспензію в 5 об'ємах буфера. Преінкубують 150 мкл такої мембранної суспензії при 37°C протягом 30 хв. в темряві в присутності або за відсутності випробуваної сполуки. Потім мембрани інкубують протягом 60 хв. при 37°C в темряві в присутності 50 мкл [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -бунгаротоксину з концентрацією 1 нМ в кінцевому об'ємі 250 мкл 20 мМ буфера HEPES і з 0,05% поліетиленіміну. Реакцію зупиняють фільтруванням через фільтри Whatman GF/C™, попередньо

оброблені протягом 3 год. 0,05%-м розчином поліетиленіміну. Фільтри обполіскують два рази по 5 мл буфера при 4°C і вимірюють радіоактивність, поглинену кожним фільтром, рідинною сцинтиграфією. Визначають неспецифічні зв'язки в присутності  $\alpha$ -бунгаротоксину з кінцевою концентрацією 1 мкМ; неспецифічні зв'язки становлять приблизно 60% всіх зв'язків, що виявляються на фільтрі. Для кожної концентрації досліджуваної сполуки визначають процентну частку інгібування специфічних зв'язків [ $^3\text{H}$ ]- $\alpha$ -бунгаротоксину, потім розраховують  $\text{CI}_{50}$ , тобто концентрацію сполуки, при якій інгібується 50% специфічних зв'язків.

Концентрації  $\text{CI}_{50}$  для сполук за даним винаходом, які мають найбільшу спорідненість, знаходяться в інтервалі від 0,001 до 1 мкМ.

Сполуки за даним винаходом були вивчені також відносно їх спорідненості до нікотинових рецепторів, що містять субодиницю ( $\alpha_4\beta_2$ , згідно з методиками, описаними Anderson і Arneric у виданні Eur. J. Pharmacol. 1994, 253, 261 і Hall et coll. у виданні Brain Res. 1993, 600, 127.

Здійснюють декапітацію щурів-самців лінії Sprague Dawley з масою тіла від 150 до 200 г, швидко відбирають весь головний мозок, гомогенізують його в 15 об'ємах 0,32 М розчину сахарози при 4°C і потім центрифугують при 1000 г протягом 10 хв. Осад відділяють і супернатант центрифугують при 20000 г протягом 20 хв. при 4°C. Осад виділяють, гомогенізують його за допомогою подрібнювача Polytron™ в 15 об'ємах бідистильованої води при 4°C і потім центрифугують при 8000 г протягом 20 хв. Осад відділяють і центрифугують супернатант і лейкоцитарну плівку (buffy

coat) при 40000 г протягом 20 хв., осад виділяють, знов переводять в суспензію з 15 мл бідистильованої води і центрифугують ще раз при 40000 г протягом 20 хв. перед консервацією при -80°C.

У день експерименту повільно розморожують тканину і переводять в суспензію в 3 об'ємах буфера. Інкують 150 мкл такої мембранної суспензії при 4°C протягом 120 хв. в присутності 100 мкл [ $^3\text{H}$ ]-цитизину з концентрацією 1 нМ в кінцевому об'ємі 500 мкл буфера в присутності або за відсутності випробуваної сполуки. Реакцію зупиняють фільтруванням через фільтри Whatman GF/C™, попередньо оброблені поліетиленіміном, фільтри обполіскують два рази по 5 мл буфера при 4°C і вимірюють радіоактивність, поглинену фільтром, рідинною сцинтиграфією. Визначають неспецифічні зв'язки в присутності (-)-нікотину з концентрацією 10 мкМ; неспецифічні зв'язки складають від 75 до 85% всіх зв'язків, що виявляються на фільтрі. Для кожної концентрації досліджуваної сполуки визначають процентну частку інгібування специфічних зв'язків [ $^3\text{H}$ ]-цитизину в дозах від 1 до 10 мкМ. Для найбільш афінних сполук за даним винаходом розраховують  $\text{CI}_{50}$ , тобто концентрацію сполуки, при якій інгібується 50% специфічних зв'язків.

Концентрації  $\text{CI}_{50}$  для найбільш афінних сполук за даним винаходом знаходяться в інтервалі від 0,2 до 10 мкМ.

У представленій далі таблиці 2 наведені експериментальні дані для деяких специфічних сполук.

Таблиця 2

№ сполуки	$\text{CI}_{50} \alpha_7$ (мкМ)	Процентна частка інгібування специфічних зв'язків [ $^3\text{H}$ ]-цитизину з дозою 1 мкМ для субодиниці $\alpha_4\beta_2$ (%)
3	0,428	10
7	0,164	9
8	0,442	4

Сполуки за даним винаходом були вивчені також відносно їх спорідненості до периферичних нікотинових рецепторів гангліонарного типу згідно з методикою, описаною Houghtling et coll. у виданні Mol Pharmacol. 1995, 48,280.

Розморожують бичачі надниркові залози, що зберігалися при -80°C, гомогенізують їх за допомогою подрібнювача Polytron™ в 20 об'ємах 50 мМ буфера Tris-HCl з pH=7,4 при 4°C і потім центрифугують при 35000 г протягом 10 хв. Видаляють супернатант, осад знов переводять в суспензію в 30 об'ємах 50 мМ буфера Tris-HCl при 4°C і знов гомогенізують перед повторним центрифугуванням при 35000 г протягом 10 хв. Останній осад розчиняють в 10 об'ємах буфера Tris-HCl при 4°C. Інкують 100 мкл мембранного препарату або 10 мг свіжої тканини при 24°C протягом 3 год. в присутності 50 мкл [ $^3\text{H}$ ]-епібатидину з кінцевою концентрацією 0,66 нМ в кінцевому об'ємі 250 мкл буфера в присутності або за відсутності випробуваної сполуки. Реакцію зупиняють розбав-

ленням зразків 50 мкМ буфером Tris-HCl з pH=7,4 при 4°C, потім фільтрують через фільтри Whatman GF/3™, попередньо оброблені протягом 3 годин 0,5%-м розчином поліетиленіміну. Фільтри обполіскують два рази по 5 мл буфера і вимірюють радіоактивність, поглинену фільтром, рідинною сцинтиграфією. Визначають неспецифічні зв'язки в присутності (-)-нікотину з кінцевою концентрацією 2 мМ; неспецифічні зв'язки складають від 30 до 40% всіх зв'язків, що виявляються на фільтрі. Для кожної концентрації досліджуваної сполуки визначають процентну частку інгібування специфічних зв'язків [ $^3\text{H}$ ]-епібатидину, потім розраховують  $\text{CI}_{50}$ , тобто концентрацію сполуки, при якій інгібується 50% специфічних зв'язків.

Концентрації  $\text{CI}_{50}$  для сполук за даним винаходом знаходяться в інтервалі від 1 до 10 мкМ.

Одержані результати показують, що деякі сполуки за даним винаходом являють собою селективні ліганди для субодиниці  $\alpha_7$  нікотинового рецеп-

тора і що інші сполуки є змішаними лігандами для субодиниць  $\alpha_4\beta_2$  і  $\alpha_7$ .

Такі результати передбачають застосування сполук при лікуванні або профілактиці порушень, пов'язаних з дисфункцією нікотинних рецепторів, зокрема на рівні центральної нервової системи.

До таких порушень належать когнітивні розлади, більш конкретно, мнестичні порушення (набування, закріплення і пригадування), а також ураження процесів, що визначають увагу, і розлади виконавчих функцій, пов'язаних з хворобою Альцгеймера, патологічним старінням (Age Associated Memory Impairment, AAMI (вікові порушення пам'яті)) або нормальним старінням (старече недоумство), синдромом Паркінсона, трисомією 21 (синдром Дауна), психічними патологіями (зокрема когнітивні розлади, пов'язані з шизофренією), алкогольним синдромом Корсакова, судинними деменціями (мультиінфарктна деменція, MDI), черепними травмами.

Сполуки за даним винаходом можливо мають корисний ефект при лікуванні рухових розладів, що спостерігаються при хворобі Паркінсона або інших неврологічних хворобах, таких як хорея Гентінгтона, синдром Туретта, пізня дискінезія і гіперкінезія.

Вони можуть також виявляти терапевтичну нейрозахисну активність відносно анатомо-гістопатологічних уражень, пов'язаних із згаданими раніше нейродегенеративними хворобами.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути використані в лікувальній або симптоматичній терапії судинних ушкоджень головного мозку і у випадках гіпоксії головного мозку. Вони можуть бути використані у випадках психічних патологій, таких, як:

шизофренія (з позитивними і/або негативними симптомами), біполярні розлади, депресія, тривожний стан, напади паніки, розлади уваги в поєднанні з гіперактивністю, компульсивна і маніакальна поведінка.

Вони можуть бути використані для профілактики симптомів, зумовлених позбавленням тютюну, алкоголю, різних субстанцій, що викликають залежність, таких як кокаїн, ЛСД, коноплі, бензодіазепіни.

Вони можуть мати корисний ефект при лікуванні болів різного походження (включаючи хронічні, нейропатичні або запальні болі).

У той же час, сполуки за даним винаходом можуть бути використані для лікування ішемії нижніх кінцівок, облітеруючого артеріїту нижніх кінцівок (PAD: peripheral arterial disease (хвороба периферичних судин)), ішемії серця (angor stable (стенокардія)), інфаркту міокарда, серцевої недостатності, погіршення загоєння уражень шкіри у діабетичних хворих, варикозних виразок при венозній недостатності.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути використані для лікування запальних процесів різного походження, зокрема запалень, які стосуються центральної нервової системи.

Таким чином, сполуки за даним винаходом можуть бути використані для одержання лікарських засобів, зокрема лікарських засобів, що мають корисний ефект при лікуванні або профілактиці

порушень, пов'язаних з дисфункцією нікотинних рецепторів, зокрема раніше згаданих порушень.

Також даний винахід в одному з інших своїх аспектів належить до лікарських засобів, що містять сполуку формули (I) або адитивну сіль такої сполуки з фармацевтично прийнятною кислотою або також гідрат або сольват сполуки формули (I).

Такі лікарські засоби знаходять своє застосування в терапії, зокрема при лікуванні або профілактиці порушень, пов'язаних з дисфункцією нікотинних рецепторів, зокрема раніше згаданих порушень.

Даний винахід в одному з інших своїх аспектів належить до фармацевтичних композицій, що містять як активну речовину сполуку за даним винаходом.

Такі фармацевтичні композиції містять ефективну дозу щонайменше однієї сполуки за даним винаходом або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату згаданої сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт. Згадані ексципієнти вибирають з традиційних ексципієнтів, відомих фахівцям в даній галузі техніки, відповідно до необхідних фармацевтичної форми і способу введення.

У фармацевтичних композиціях за даним винаходом, призначених для перорального, сублінгвального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, топічного, місцевого, інтратрахеального, інтраназального, черезшкірного або ректального введення, раніше згадана активна речовина формули (I) або її можливі сіль, сольват або гідрат можуть вводитися в стандартній лікарській формі в суміші з традиційними фармацевтичними ексципієнтами тваринам і людям для профілактики або лікування раніше згаданих порушень або захворювань.

Відповідні стандартні лікарські форми для введення включають в себе форми для перорального прийому, такі як таблетки, капсули з м'якою або твердою желатиною оболонкою, порошки, гранули і розчини або суспензії для прийому всередину, форми для прийому сублінгвально, трансбукально, інтратрахеально, інтраокулярно, інтраназально, шляхом інгаляції, форми для введення топічним, черезшкірним, підшкірним, внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхом, форми для введення ректально і імплантати. Для топічного нанесення сполуки за даним винаходом можна використовувати у вигляді кремів, гелів, помад або лосьйонів.

Як приклад стандартна лікарська форма сполуки за даним винаходом у формі таблеток може містити наступні компоненти:

сполука за даним винаходом	50,0 мг;
маніт	223,75 мг;
кроскармелоза натрію	6,0 мг;
кукурудзяний крохмаль	15,0 мг;
гідроксипропілметилцелюлоза	2,25 мг;
стеарат магнію	3,0 мг.

Згадані стандартні лікарські форми вводять для забезпечення введення добової дози в інтервалі від 0,01 до 20 мг діючої речовини на кг маси тіла відповідно до галенової форми.

Можуть мати місце особливі випадки, в яких дози встановлюють збільшеними або зменшеними

ми; такі дози даний винахід також охоплює. По прийнятій практиці відповідні дози для кожного хворого визначаються лікарем залежно від способу введення, маси тіла і реакції хворого.

Даний винахід в одному з інших своїх аспектів належить також до способу лікування згаданих

раніше патологій, який включає в себе введення пацієнту ефективної дози сполуки за даним винаходом або однієї з його фармацевтично прийнятних солей або гідратів, або сольватів.