

Винахід стосується нових похідних 8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену та -октану, які є холінергічними лігандами на нікотинових рецепторах ACh. Сполуки згідно з винаходом можуть бути використані для лікування станів або розладів холінергічної системи центральної нервової системи, болей, запальовальних захворювань, захворювань, викликаних скороченням м'язів, а також можуть допомогти у припиненні зловживанням хімічними препаратами.

Ендогенний холінергічний нейротрансмітер, ацетилхолін, виявляє свою біологічну дію через холінергічні рецептори двох типів: мускаринові рецептори ACh і нікотинові рецептори ACh. Встановлено, що мускаринові рецептори ACh кількісно домінують над нікотиновими рецепторами ACh у зоні мозку, важливій для запам'ятовування і пізнання, і тому багато досліджень, спрямованих на пошук агентів для лікування розладів пам'яті, були присвячені синтезу модуляторів мускаринового рецептора ACh. Нещодавно, однак, виникла зацікавленість у розробці нікотинових рецепторів ACh. З дегенерацією холінергічної системи пов'язані кілька захворювань, а саме, хвороба Альцгеймера, васкулярне слабоумство і погіршення здатності до розпізнавання, викликані органічними пошкодженнями мозку алкоголічного походження. Дійсно, деякі розлади центральної нервової системи можуть бути викликані холінергічною, дофамінергічною, адренергічною або серотонергічною недостатністю. Для хвороби Альцгеймера характерними є глибокі втрата пам'яті і порушення розпізнавальної функції, викликані значним зменшенням кількості холінергічних нейронів, наприклад, таких, що вивільняють ацетилхолін. З розвитком хвороби Альцгеймера також зменшується кількість нікотинових рецепторів ACh. Вважають, що нейрони кори при хворобі Альцгеймера вмирають внаслідок браку стимулювання нікотиновими рецепторами ACh. Можна сподіватись, що лікування таких пацієнтів модуляторами нікотинового рецептора ACh не тільки поліпшить пам'ять пацієнта, але підтримає життєздатність цих нейронів. Паління, як здається, захищає особу від нейродегенерації і імовірно, що інші сполуки, які діють на цей рецептор подібним чином, також мають нейрозахисну дію.

Однак, дегенерація холінергічної системи відбувається не тільки у пацієнтів, що страждають від хвороби Альцгеймера, але зустрічаються у здорових дорослих людей і щурів похилого віку. Отже, можна вважати, що холінергічна система бере участь і є частково відповідальною за порушення пам'яті у тварин і людей похилого віку. Тому модулятор нікотинового рецептора може бути використаний для лікування хвороби Альцгеймера, втрати пам'яті, розладів пам'яті, слабоумства, спричиненого СНІД, старечого слабоумства або нейродегенеративних розладів.

Вважають, що хвороба Паркінсона пов'язана з дегенерацією дофамінергічних нейронів. Одним з симптомів цієї хвороби є втрата нікотинових рецепторів, пов'язаних з дофамінергічними нейронами, і, можливо, порушення вивільнення дофаміну. Оскільки тривале уведення нікотину збільшує кількість рецепторів, уведення модуляторів нікотинового рецептора може послабити симптоми хвороби Паркінсона. Іншими станами і розладами або хворобами, що спричиняються недостатностями у дофамінергічній системі, є наркоманія, депресія, тучність і нарколепсія.

Синдром Туретта являє собою розлад з багатьма неврологічними в біхевіоральними симптомами. Вважається, що його причиною є нейротрансмітерна дисфункція, хоча патофізіологія ще не відома, і лікування нікотинном дає позитивний ефект (Devor et al., The Lancet, vol. 8670, p.1046, 1989).

Шизофренія є тяжким психіатричним захворюванням. Для лікування застосовують нейрорептики, дію яких пояснюють взаємодією з дофамінергічною системою. Запропоновано нікотинове лікування шизофренії (Mergiam et al., Psychiatr. annals, vol. 23, p. 171-178, 1993; Adler et al., Biol. Psychiatry, vol.32, p.607-616, 1992).

Були повідомлення про вплив нікотину на вивільнення нейротрансмітера у кількох системах. Були повідомлення про вивільнення ацетилхоліну і дофаміну після уведення нікотину (J. Neurochem., vol.43, 1593-1598, 1984), про вивільнення норепінефрину (Hall et al., Biochem. Pharmacol., vol.21, 1829-1838, 1984), про вивільнення серотоніну (Hery et al., Arch. Int. Pharmacodin. Then, vol.296, p.91-97, 1977), вивільнення глутамату (Toth et al., Neurochem. Res., vol.17, p.265-271, 1992).

Вважають, що серотонінна система і її дисфункції є причиною таких захворювань, станів або розладів, як неспокій, депресія, розлади вживання їжі, нав'язливий компульсивний розлад, панічний стан, зловживання хімічними препаратами, алкоголізм, біль, недостатності пам'яті, псевдослабоумство, синдром Ганзера, мігрень, булімія, тучність, пременструальний синдром або синдром запізнілої лютеїнової фази, зловживання тютюном, посттравматичний синдром, соціальна фобія, синдром хронічної втоменості, передчасна еякуляція, утруднена ерекція, апогехія nervosa, розлади сну, аутизм, мутизм або трихокриптоманія.

Нікотин поліпшує концентрацію і здатність вирішувати задачі. Тому можна сподіватись, що сполуки, здатні модулювати нікотиновий рецептор, можуть виявитись корисними при лікуванні нездатності до навчання, дефіциту здатності до розпізнавання, дефіциту уваги, гіперактивності з пов'язаним дефіцитом уваги і дислексією.

Вживання тютюну і особливо паління сигарет вважають серйозною загрозою здоров'ю. Однак, симптоми відмови від нікотину, які виникають внаслідок припинення паління, роблять важкою відмову від цієї звички. Ці симптоми включають роздратованість, тривогу, утруднення концентрації, неспокій, підвищення частоти серцебиття, збільшення апетиту і набрання ваги. Було показано, що нікотин полегшує ці симптоми.

Відмова від препаратів, здатних до утворення залежності, наприклад, опіатів, бензодіазепінів, етанолу, тютюну або нікотину, є болісним процесом, що характеризується тривогою і фрустрацією. Було встановлено, що нікотин знижує тривогу, роздратованість, фрустрацію і почуття напруженості без створення реактивної депресії, сонливості або седативної дії, і сполуки, подібні за характеристиками до нікотину, імовірно, мають таку ж дію.

Болі від слабких до помірних звичайно лікують нестероїдними протизапальовальними препаратами, а опіати застосовують при сильних болях. Опіати мають добре відому побічну дію, включаючи хімічну залежність і можливе зловживання, а також депресію на респіраторну і шлунково-кишкову системи. Тому існує нагальна потреба у анальгетичних сполуках, які не мають подібної побічної дії і можуть полегшувати слабкі, помірні і сильні болі гострого, хронічного або повторного характеру, а також мігрень, постоперативні болі і фантомні болі у кінцівках.

Епібатидин, сполука, яку одержують з шкіри отруйної жаби, є дуже сильним анальгетиком, приблизно у 500 разів потужнішим за морфін. На анальгетичну дію не впливає налоксон, що вказує на незначну спорідненість до рецепторів опіатів. Епібатидин є агоністом нікотинового холінергічного рецептора і дуже імовірно, що сполуки, які мають таку ж здатність модулювати рецептор, можуть створювати сильну анальгетичну реакцію. Доведено, що сполуки згідно з винаходом можна використовувати для модуляції скорочень гладеньких м'язів і, отже, для лікування або

профілактики станів, розладів або хвороб, що викликаються скороченнями гладеньких м'язів, наприклад, конвульсій, *angina pectoris*, передчасних пологів, діареї, астми, епілепсії, повільної дискінезії, гіперкінези.

Відомо, що нікотин впливає на апетит і можна сподіватись, що модулятори нікотинового рецептора ACh можуть використовуватись як придушення апетиту при лікуванні тучності і розладів прийому їжі.

Холінергічні рецептори грають важливу роль у функціонуванні м'язів, органів і, взагалі, у центральній нервовій системі. Існує складна взаємодія між холінергічними рецепторами і функцією рецепторів інших нейротрансмітерів, наприклад, дофаміну, серотоніну і норадреналіну.

Можливо, сполуки-модулятори нікотинового рецептора можуть бути корисними для профілактики або лікування таких станів або розладів, як запалення, запалення шкіри, хвороба Хрона, кишкова запальна хвороба, виразковий коліт, діарея, нейродегенерація, периферійна нейропатія, аміотрофічний латеральний склероз, ноціцепція, ендокринні розлади, тиротоксикоз, феохромоцитома, гіпертензія, аритмія, маніакально-депресивний стан, хвороба Хантінгтона, наслідки часового зсуву при далеких авіаподорожах.

Сполуки згідно з винаходом є модуляторами нікотинового рецептора і виявляють нікотинну фармакологію, переважно без побічної дії, пов'язаної з ніотином як таким. Крім того, можна сподіватись, що ці сполуки здатні підсилювати секрецію нейротрансмітерів і придушувати симптоми, пов'язані з низькою активністю нейротрансмітерів.

Структурно близькі аналоги сполук згідно з винаходом описано у EP 122580, а саме, похідні піримідину - інгібітори редуктази дигідрофолату, придатні для лікування бактеріальних інфекцій і малярії.

У GB 2298647 описано місткові піперидини - промотори вивільнення гормону росту. У WO 97/13770 описано інгібітори повторного поглинання моноамінового нейротрансмітера. У EP 0498331 описано N-(арілоксиалкіл)-гетероарил-8-азабіцикло[3.2.1]октани як антипсихотичні агенти і інгібітори повторного поглинання серотоніну. У J. Med. Chem., 1995, 38, 1998-2008 описано σ -ліганди з здатністю до анксиолітичної дії. У J. Org. Chem., 1994, 59, 2164-2171 описано представників скорочених ібогаїнів.

Отже, існує велика потреба у створенні модуляторів нікотинового рецептора ACh з більш сприятливим фармакологічними властивостями, тобто такими, як, наприклад:

висока селективність зв'язування субтипів рецептора нейронного nAChR, наприклад, субтипу $\alpha 7$,

низька спорідненість до м'язового субтипу,

сприяння виживанню клітин,

ефективність збудження уваги при оральному введенні *in vivo* (модель з щурами),

низька токсичність *in vivo*,

відсутність мутагенної дії.

Сполуки згідно з винаходом є цінними модуляторами нікотинових холінергічних рецепторів. Деякі сполуки, які є антагоністами на нікотиновому рецепторі ACh, можуть бути використані для лікування тимчасової аносії і викликані цим нейродегенерації.

Задачею винаходу є створення нових 8-азабіцикло[3,2,1]окт-2-ену та -октану, які можна використовувати для лікування групи захворювань, станів або розладів, для яких характерним є зниження холінергічної функції або сприйнятливості до дії модуляторів нікотинового рецептора ACh.

Іншою задачею винаходу є створення нових фармацевтичних композицій з такими сполуками і способів їх приготування і терапевтичного застосування.

Ще однією задачею винаходу є створення нових сполук, які мають деякі або усі з таких сприятливих властивостей:

висока селективність зв'язування субтипів рецептора нейронного nAChR, наприклад, субтипу $\alpha 7$,

низька спорідненість до м'язового субтипу,

сприяння виживанню клітин,

ефективність збудження уваги при оральному введенні *in vivo* (модель з щурами),

низька токсичність *in vivo*,

відсутність мутагенної дії.

Інші задачі, зрозумілі для фахівця, викладено у подальшому.

У подальшому тексті "лікування" включає лікування, профілактику або полегшення протікання хвороби, а "захворювання" означає захворювання, або розлад, або стан.

Термін "модулятор" включає агоністи, часткові агоністи, антагоністи і алостеричні модулятори.

Розлади центральної нервової системи включають, наприклад, нейродегенеративні розлади, дисфункцію пам'яті або розпізнавання, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз, синдром Туретта, гіперактивність з пов'язаним розладом уваги, тривожний стан, маніакально-депресивний стан, шизофренію, нав'язливі компульсивні розлади, розлади прийому їжі, наприклад, *anorexia nervosa*, булімію і тучність, нарколепсію, ноціцепцію, втрату або дисфункцію пам'яті, слабоще, спричинене СНІД, старече слабоще, периферійну нейропатію, дефіцит здатності до навчання, недостатність розпізнавання, дефіцит уваги, аутизм, дислексію, повільну дискінезію, гіперкінезію, епілепсію, булімію, посттравматичний синдром, соціальну фобію, синдром хронічної втоми, розлади сну, псевдослабоще, синдром Ганзера, пременструальний синдром, синдром хронічної втоми, передчасну еякуляцію, утруднену ерекцію, розлади сну, мутизм або трихокриптоманію.

Запальні стани включають, наприклад, такі шкірні запальні розлади, як акне і рожеві вугри, хворобу Хрона, кишкову запальну хворобу, виразковий коліт, діарею.

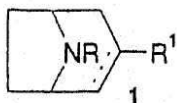
Захворювання, пов'язані з скороченнями гладеньких м'язів, включають, наприклад, конвульсійні розлади, *angina pectoris*, передчасні пологи, конвульсії, діарею, астму, епілепсію, повільну дискінезію, гіперкінезію.

Болі включають, наприклад, хронічні, гострі і повторні болі, постоперативний біль, мігрень або фантомний біль кінцівок.

Зловживання хімічними речовинами включає паління, а також вживання інших нікотиновмісних продуктів,

вживання опіодів, наприклад, героїну, кокаїну і морфіну, вживання бензодіазепінів або алкоголю. У зв'язку з цим "лікування" включає лікування, профілактику і полегшення симптомів відмови і абстиненції і лікування, спрямоване на зменшення вживання адиктивних речовин.

Винахід, *inter alia*, включає сполуки (одиначно або у комбінації) формули



і будь-які її енантіомери або їх суміші, або її фармацевтично прийнятні солі, де

— - одиначний або подвійний зв'язок, R - гідроген, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкіл алкіл, арил або ариалкіл, а

R¹ -



де R² - гідроген, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, амін;

або арил, який може бути одно- або багаторазово заміщений замісниками, обраними з групи, яку складають алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, тіоалкоксил, тіоциклоалкоксил, метилендіоксид, арилоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа, аміноацильна група, нітрогрупа, арил і моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група;

або моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група, яка може бути одно-або багаторазово заміщена замісниками, обраними з групи, яку складають алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, тіоалкоксил, тіоциклоалкоксил, метилендіоксид, арилоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа, нітрогрупа, арил і моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група;

або біциклічна гетероарильна група, скомпонована з моноциклічної 5- або 6-членної гетероарильної групи, злитої з бензольним кільцем або з іншою моноциклічною 5- або 6-членною гетероарильною групою, яка може бути одно- або багаторазово заміщена замісниками, обраними з групи, яку складають алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, тіоалкоксил, тіоциклоалкоксил, метилендіоксид, арилоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа, нітрогрупа, арил і моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група;

Бажаним втіленням винаходу є сполука формули 1, у якій

R¹ -



де R² - гідроген, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, амін;

або арил, одно- або багаторазово заміщений замісниками, обраними з групи, яку складають циклоалкіл, циклоалкілалкіл алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, тіоалкоксил, тіоциклоалкоксил, метилендіоксид, арилоксил, OCF₃, CN, аміногрупа, аміноацильна група, нітрогрупа, арил і моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група;

або моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група, яка може бути одно-або багаторазово заміщена замісниками, обраними з групи, яку складають алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, тіоалкоксил, тіоциклоалкоксил, метилендіоксид, арилоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, нітрогрупа, арил і моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група;

або біциклічна гетероарильна група, скомпонована з моноциклічної 5- або 6-членної гетероарильної групи з одним гетероатомом, злитої з бензольним кільцем або з іншою моноциклічною 5- або 6-членною гетероарильною групою, яка може бути одно- або багаторазово заміщена замісниками, обраними з групи, яку складають алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, тіоалкоксил, тіоциклоалкоксил, метилендіоксид, арилоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа, нітрогрупа, арил і моноциклічна 5- або 6-членна гетероарильна група.

Іншим бажаним втіленням винаходу є сполука формули 1, у якій

R - гідроген, метил, етил або бензил,

R¹ - ацетил, 2-метоксифеніл, 2-нафтил, 3-ацетамідофеніл, 2-селенофеніл 3-піридил, 3-(6-метокси)піридил, 3-(6-хлор)піридил, 2-тіазоліл, 3-тієніл, 2-тієніл, 2-(3-метоксиметил)тієніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-(3-бром)тієніл, 3-хлортієніл, 3-(3-фурил)-2-тієніл, 3-хінолініл, 3-бензофурил, 2-бензофурил, 3-бензотієніл, 2-бензотієніл, 2-бензотіазоліл, 2-тієніл[3.2-b]тієніл, 2-(3-бром)бензофурил або 2-(3-бром)бензотієніл.

Іншим втіленням винаходу є вищезазначена сполука, яка являє собою

- (±)-8-бензил-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-8-метил-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-8-метил-3-(3-хінолініл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-3-(2-бензофурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-3-(2-бензотієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-3-(2-тіазоліл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-8-метил-3-(2-метоксифеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-8-метил-3-(3-тієніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- (±)-8-метил-3-(2-нафтил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
- екзо-8-метил-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан,
- (±)-8-N-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,

(±)-8-метил-3-[3-(6-метокси)піридил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-ацетил-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-8-метил-3-[3-(6-хлор)піридил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-бензофурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-бензотієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(3-ацетамідофеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(3-амінофеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-тієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-[2-(3-метоксиметилтієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-бензотіазол)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-фурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-тієно[3.2-b]тієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-тієно[2.3-b]тієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-селенофеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (+)-3-(2-бензофурил)-8-Н-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-[3-(3-фурил)-2-тієніл]-8-Н-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-(2-бензофурил)-8-етил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-[2-(3-бромтієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-[2-(3-бромбензофурил)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-[2-(3-бромбензотієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 3-[2-(3-хлортієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,
 (±)-3-[3-(3-фурил)-2-тієніл]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,

або їх фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні солі; Винахід включає також:

фармацевтичну композицію з терапевтично ефективною кількістю сполуки згідно з винаходом або її фармацевтично прийнятною кислотнo-адитивною солі разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем;

використання сполуки згідно з винаходом для виготовлення медикаменту, придатного для лікування або профілактики таких стану, розладу або захворювання живого тіла тварини, включаючи людину, які є чутливими до дії модуляторів нікотинного рецептора ACh;

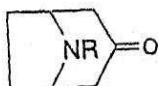
використання сполуки згідно з винаходом у випадку, коли захворюванням є біль, захворювання центральної нервової системи, захворювання, спричинене скороченням гладенького м'язу, нейродегенерація, запалення, зловживання хімічною речовиною або абстинентні симптоми, викликані припиненням вживання хімічної речовини;

використання, зазначене вище, у випадку, коли захворюванням центральної нервової системи є хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, дисфункція пам'яті або гіперактивність з пов'язаним дефіцитом уваги;

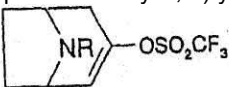
використання, зазначене вище, у випадку, коли захворюванням є зловживання хімічною речовиною або абстинентні симптоми, викликані припиненням вживання хімічної речовини, причому таким зловживанням є паління або вживання інших нікотиновмісних продуктів, а абстинентні симптоми викликані припиненням вживання нікотиновмісних продуктів.

Крім цього, винахід включає спосіб приготування сполук згідно з винаходом, який передбачає операції

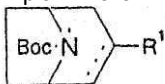
а) уведення сполуки формули



де R визначено вище, у реакцію з сполукою формули R^1-Li , де R^1 визначено вище, з подальшим дегідруванням одержаної сполуки; б) уведення сполуки формули



де R визначено вище, у реакцію з сполукою формули R^1-X , де R^1 визначено вище, а X - галоген, борна кислота або тріалкілстаніл; або в) відновлення сполуки формули



де R^1 визначено вище. Винахід включає також:

спосіб лікування захворювання живого тіла тварини, включаючи людину, чутливого до дії модуляторів нікотинного рецептора ACh, який передбачає уведення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з винаходом у таке живе тіло тварини, включаючи людину, яке потребує такого лікування.

спосіб, згаданий вище, у випадку, коли зазначеним захворюванням є біль, захворювання центральної нервової системи, нейродегенерація, запалення, зловживання хімічною речовиною або абстинентні симптоми, викликані припиненням вживання хімічної речовини або захворювання, спричинене скороченням гладенького м'язу,

спосіб, згаданий вище, у випадку, коли захворюванням центральної нервової системи є хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, дисфункція пам'яті або гіперактивність з пов'язаним дефіцитом уваги;

спосіб, згаданий вище, у випадку, коли захворюванням є зловживання хімічною речовиною або абстинентні симптоми, викликані припиненням вживання хімічної речовини, причому таким зловживанням є паління або вживання інших нікотиновмісних продуктів, а абстинентні симптоми викликані припиненням вживання нікотиновмісних продуктів.

Приклади фармацевтично прийнятних кислотнo-адитивних солей включають такі неорганічні та органічні кислотнo-адитивні солі, як гідрохлорид, гідробромід, фосфат, нітрат, перхлорат, сульфат, цитрат, лактат, тартрат, малеат, фумарат, манделат, бен-зоат, аскорбат, цинамат, бензол сул ьфонат, метансульфонат, стеарат, сукцинат,

глю-тамат, гліколат, толуол-р-сульфонат, формат, малонат, нафтален-2-сульфонат, саліцилат і ацетат. Способи виготовлення таких солей добре відомі фахівцям.

Інші кислоти (наприклад, оксалінова), які не є фармацевтично прийнятними, можуть бути використані для приготування солей-інтермедіатів при приготуванні сполук згідно з винаходом і їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей.

Галогени включають фтор, хлор, бром або іод.

Термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений ланцюг з 1 - 6 атомами карбону, включаючи (але не обмежуючись цим) метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, t-бутіл, пентил, гексил; бажаними є метил, етил, пропіл і ізопропіл.

Термін "циклоалкіл" означає циклічний алкіл з 3-7 атомами карбону, включаючи (але не обмежуючись цим) циклопропіл, циклобутіл, циклопентил і циклогексил.

Термін "алкеніл" означає групу з 3-7 атомами карбону з щонайменше одним подвійним зв'язком, включаючи (але не обмежуючись цим) етеніл, 1,2- або 2,3-пропеніл, 1,2- або 2,3- або 3,4-бутеніл.

Термін "алкініл" означає групу з 2-6 атомами карбону з щонайменше одним потрійним зв'язком, включаючи (але не обмежуючись цим) етиніл, 1,2- або 2,3-пропініл, 1,2- або 2,3- або 3,4-бутініл.

Циклоалкілалкіл включає визначені вище циклоалкіл і алкіл, наприклад, циклопропіл метил.

Алкоксил - це О-алкіл, циклоалкоксил - це О-циклоалкіл, тіоалкоксил - це S-алкіл, тіоциклоалкоксил - це S-циклоалкіл.

Аміногрупа - це NH_2 , NH-алкіл або N-(алкт)₂.

Ацил - це $(\text{C}=\text{O})\text{-R}^0$ ($\text{C}=\text{S})\text{R}^0$, де R^0 - алкіл, алкоксил, арил або арилоксил.

Аміноацил - це NH-ацил.

Прикладами моноциклічної 5- або 6-членної гетероарильної групи з 1-4 гетероатомами можуть бути оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, тiazол-2-іл, тiazол-4-іл, тiazол-5-іл, ізотiazол-3-іл, ізотiazол-4-іл, ізотiazол-5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл, 1,2,4-тіадіазол-4-іл, 1,2,5-оксадіазол-3-іл, 1,2,5-оксадіазол-5-іл, 1,2,5-тіадіазол-3-іл, 1,2,5-тіадіазол-4-іл, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 1-піразоліл, 4-піразоліл, тетразоліл.

Біциклічна гетероарильна група, утворена 5- або 6-членною моноциклічною гетероарильною групою, злитю з бензольним кільцем, - це визначена вище 5- або 6-членна моноциклічна гетероарильна група, злита з бензольним кільцем або з визначеною вище 5- або 6-членною гетероарильною групою; прикладами є 2-,3-,4-,5-,6-,7-бензофураніл, 1-,2-,4-,5-бензімідазоліл, 2-,3-,4-,5-,6-,7-індоліл, 2-,3-,4-,5-,6-,7-,8-хінолініл і 1-,3-,4-,5-,6-,7-,8-ізохінолініл, тієно[3,2-b]тієніл, тієно[2,3-b]тієніл.

Арил - це ароматична гідрокарбонова група, наприклад, феніл і нафтил.

Арилоксил - це -О-арил.

Сполуки згідно з винаходом можуть використовуватись як у несольватній, так і у сольватній формі з фармацевтично прийнятними розчинниками, наприклад, водою, етанолом тощо.

Зрозуміло, що сполуки згідно з винаходом мають кілька хіральних центрів і існують у формі ізомерів (наприклад, енантіомерів). Винахід включає усі такі ізомери і будь-які їх суміші, в тому числі рацемічні суміші.

Рацемічні форми можуть бути розрізнені на оптичні антиподи відомими методами, наприклад, розділенням їх діастереамеричних солей оптично активною кислотою і відділенням оптично активної амінової сполуки основою. Інший спосіб розрізнення рацематів базується на хроматографії на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки згідно з винаходом, таким чином, можуть бути розрізнені на їх оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією таких солей, як d- або l-(тартрати, манделати або камфосульфони). Сполуки згідно з винаходом можуть бути розрізнені також утворенням діастереомеричних амідів реакцією сполук згідно з винаходом з оптично активною активованою карбоною кислотою, наприклад, похідною (+)- або (-)-фенілаланіну, (+) або (-) фенілгліцину, або (+)- або (-)-камфанової кислоти, або утворенням діастереомеричних карбаматів реакцією сполук згідно з винаходом з оптично активним хлорформатом тощо.

Для розрізнення оптичних ізомерів можуть бути застосовані і інші способи, відомі фахівцям (див., наприклад, J.Jaques, A.Collet, S.Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York, 1981).

Оптично активні сполуки виготовляють з оптично активних вихідних матеріалів.

Сполуки згідно з винаходом можна приготувати у будь-який відомий спосіб, придатний для приготування подібних сполук (див. Приклади нижче). Вихідні матеріали для описаних тут процедур відомі фахівцям і можуть бути приготовлені за відомими процедурами або придбані у продажу.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути перетворені у інші сполуки згідно з винаходом з використанням відомих способів. Кінцеві продукти описаних реакцій можуть бути ізольовані звичайними засобами, наприклад, екстрагуванням, кристалізацією, дистиляцією, хроматографією тощо.

Біологія

Нікотинові рецептори ACh у мозку являють собою пентамерні структури, утворені елементами, відмінні від існуючих у скелетних м'язах. Описано існуючі вісім α -елементів ($\alpha 2$ - $\alpha 9$) і три β -елементи ($\beta 2$ - $\beta 4$). Домінуючий субтип з високою спорідненістю до нікотинових рецепторів ACh містить три елементи $\alpha 4$ і два елементи $\beta 2$.

Спорідненість сполук згідно з винаходом до нікотинових рецепторів ACh була досліджена у трьох тестах in vitro на інгібування зв'язування ^3H -епібатидину, ^3H -ротоксину і ^3H -цитизину.

Інгібування зв'язування ^3H -цитизину

Домінуючий субтип з високою спорідненістю до нікотину містить три елементи $\alpha 4$ і два елементи $\beta 2$. nAChR останнього типу можуть бути селективно помічені модулятором нікотину - ^3H -цитизином.

Приготування тканини

При 0-4°C церебральну кору щурів лінії Wistar (150-200г) гомогенізували протягом 20с у 15мл Tris, HCl (50мл, pH 7,4) з 120мМ NaCl, 5мМ KCl, 1мМ MgCl_2 і 2,5мМ CaCl_2 у гомогенізаторі Ultra-Turrax. Гомогенат центрифугували при 27000g протягом 10хв. Супернатант відкидали і гранули ресуспендували у свіжому буфері і центрифугували ще

раз. Одержані гранули ресуспендували у свіжому буфері (35мл на 1г вихідної тканини) і використали у тесті на зв'язування.

Тест

Аліквоти (500мкл) гомогенату внесли у 25мкл тест-розчину і 25мкл ^3H -цитизину (1нМ, кінцева концентрація) і після перемішування інкубували при 2°C протягом 90хвил. Неспецифічне зв'язування було визначене з використанням (-)-нікотину (100мкМ, кінцева концентрація). Після інкубування до зразків було додано 5мл льодяного буфера і суміш влили безпосередньо у скловолоконний фільтр Whatman GF/C під всмоктуванням, після чого негайно промили льодяним буфером (2х5мл). Рівень радіоактивності на фільтрах був визначений звичайним рідинним лічильником сцинтиляцій. Специфічне зв'язування є повне зв'язування мінус неспецифічне зв'язування.

Інгібування зв'язування ^3H -бунгаротоксину в мозку щура

α -бунгаротоксин є пептидом, ізольованим з отрути змії Elapidae Bungarus multicinctus (Mebs et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 44(3), 711, 1971), який має високу спорідненість до нейронних і нейром'язових нікотинових рецепторів і діє як сильний антагоніст. ^3H - α -бунгаротоксин зв'язується з одиночним місцем і з унікальним розподілом у мозку щура (Clarke et al., J. Neurosci., 5, 1307-1315, 1985)

^3H - α -бунгаротоксин мітить nAChR, утворений ізоформою елемента $\alpha 7$ мозку і ізоформою $\alpha 1$ нейром'язового вузла (Changeaux, Fidia Res. Found. Neurosci. Found.

Lect, 4, 21-168, 1990). Гомоолігомер $\alpha 7$ у ооцитах має проникність для кальцію вищу, ніж у нейром'язових рецепторах і у деяких випадках вищу, ніж канали NMDA (Sequela et al., J. Neurosci., 13, 596-604, 1993).

Приготування тканини

При 0-4°C церебральну кору щурів лінії Wistar (150-200г) гомогенізували протягом 10с у 15мл 20мМ буфера Herpes з 118мМ NaCl, 4,8мМ KCl, 1,2мМ MgSO₄ і 2,5мМ CaCl₂ (pH 7,5) у гомогенізаторі Ultra-Turrax. Гомогенат центрифугували при 27000g протягом 10хвил. Супернатант відкидали і гранули двічі промивали з центрифугуванням при 27000g протягом 10хвил. у 20мл свіжого буфера. Одержані гранули ресуспендували у свіжому буфері з 0,01% альбуміну бичачої сироватки (35мл на 1г вихідної тканини) і використали у тесті на зв'язування.

Тест

Аліквоти (500мкл) гомогенату внесли у 25мкл тест-розчину і 25мкл ^3H - α -бунгаротоксину (2нМ, кінцева концентрація) і після перемішування інкубували при 37°C протягом 2год. Неспецифічне зв'язування було визначене з використанням (-)-нікотину (1мМ, кінцева концентрація). Після інкубування до зразків було додано 5мл льодяного буфера Herpes з 0,05% PEI і суміш влили безпосередньо у скловолоконний фільтр Whatman GF/C (заздалегідь просочений у 0,1% PEI протягом щонайменше 6год.) під всмоктуванням, після чого негайно промили льодяним буфером (2х5мл). Рівень радіоактивності на фільтрах був визначений звичайним рідинним лічильником сцинтиляцій. Специфічне зв'язування є повне зв'язування мінус неспецифічне зв'язування.

Інгібування зв'язування ^3H -епібатидину

Епібатидин є алкалоїдом, вперше ізольованим з шкіри жаби Eripedobates tricolor. Було встановлено, що він має дуже високу спорідненість до нейронних нікотинних рецепторів, на які він діє як сильний агоніст. ^3H -епібатидин зв'язується з двома місцями у мозку щура, обидва з яких мають фармакологічні профілі, що відповідають нейронним нікотинним рецепторам, і подібний зонний розподіл у мозку (Hougling et al., Moї. Pharmacol., 48, 280-237, 1995).

Місце зв'язування з високою спорідненістю для ^3H -епібатидину є місцем зв'язування до елемента $\alpha 4\beta 2$ нікотинних рецепторів. Місце низької спорідненості досі не ідентифіковано - це може бути другий нікотинний рецептор або друге місце у тому ж рецепторі. Нездатність α -бунгаротоксину конкурувати за місця зв'язування ^3H -епібатидину вказує на те, що жодне з місць зв'язування не репрезентує нікотинний рецептор з елементів $\alpha 7$.

Приготування тканини

При 0-4°C передній мозок щурів лінії Wistar (150-200г) гомогенізували протягом 10-20с у 20мл Tris, HCl (50мл, pH 7,4) у гомогенізаторі Ultra-Turrax. Тканеву суспензію центрифугували при 27000g протягом 10хвил. Супернатант відкидали і гранули промивали тричі з центрифугуванням при 27000g протягом 10хвил. у 20мл свіжого буфера. Одержані гранули ресуспендували у свіжому буфері (400мл на 1г вихідної тканини) і використали у тесті на зв'язування.

Тест

Аліквоти (2,0мл) гомогенату внесли у 0,100мл тест-розчину і 0,100мл ^3H -епібатидину (0,3нМ, кінцева концентрація) і після перемішування інкубували при кімнатній температурі протягом 1год. Неспецифічне зв'язування було визначене з використанням (-)-нікотину (30мкМ, кінцева концентрація). Після інкубування до зразків було додано 5мл льодяного буфера Herpes з 0,05% PEI і суміш влили безпосередньо у скловолоконний фільтр Whatman GF/C (заздалегідь просочений у 0,1% PEI протягом щонайменше 20хвил.) під всмоктуванням, після чого негайно промили льодяним буфером (2х5мл). Рівень радіоактивності на фільтрах був визначений звичайним рідинним лічильником сцинтиляцій. Специфічне зв'язування є повне зв'язування мінус неспецифічне зв'язування.

Результати наведено як значення IC_{50} , тобто концентрації, яка інгібує зв'язування радіоактивного ліганда на 50%.

У таблиці номери сполук відповідають прикладам.

Таблиця

Сполука	^3H -цитизин IC_{50} (мкМ)	^3H -епібатин IC_{50} (мкМ)	^3H -бунгаротоксин IC_{50} (мкМ)
1a	0,023	0,0840	0,500
2a	0,0220	0,0800	0,550
3a	1,300	8,000	1,440
4a	2,700	6,300	3,500
5b	0,020	0,091	1,900
2b	63,80	367,0	0,100
3b	17,0	>10,0	0,640
4b	0,03	0,200	0,440

1г	120,00	450,000	0,170
2г	110,00	310,000	0,0670
1д	>10,0	>10,0	0,800
3д	>10,0	>10,0	0,510
1е	2,200	2,800	0,082
2е	30,0	>10,0	1,300

Фармацевтичні композиції

Винахід стосується також нових фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом.

Сполуку згідно з винаходом у терапії можна вводити у чистому вигляді, але бажано використовувати активний інгредієнт, як варіант, у вигляді фармацевтично прийнятної солі у фармацевтичній композиції разом з одним або більше ад'ювантів, наповнювачів, носіїв і/або розріджувачів.

У бажаному втіленні винахід передбачає фармацевтичні композиції, які містять сполуку згідно з винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль або похідну разом з одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв і, як варіант, іншими терапевтичними і/або профілактичними інгредієнтами. Носії мають бути "прийнятними", тобто сумісними з іншими інгредієнтами композиції і нешкідливими до реципієнта.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть призначатись для орального, назального, локального (включаючи щочне і під'язичне), черезшкірне, вагінальне або парентеральне (включаючи внутрішньом'язове, підшкірне і внутрішньовенне) введення, або мати форму, придатну для введення інгаляцією або інсуфляцією.

Сполуці згідно з винаходом разом з звичайним ад'ювантом, носієм або розріджувачем може бути надана форма дозованих одиниць фармацевтичної композиції. Такі форми, призначені для орального введення, можуть бути твердими, наприклад, таблетками або капсулами з заповненням, або рідкими, наприклад, розчинами, суспензіями, емульсіями, еліксирами або капсулами з рідким заповненням. Дозовані форми можуть призначатись для ректального введення супозиторіями, або парентерального введення (включаючи підшкірні) ін'єкціями стерильних розчинів. Такі фармацевтичні композиції і їх дозовані одиничні форми можуть містити звичайні інгредієнти у звичайних пропорціях з додаванням активних сполук і можуть містити будь-яку ефективну кількість активного інгредієнта, дозованого у межах денних доз.

Сполуку згідно з винаходом можна вводити у різних формах орально і парентерально. Для фахівця зрозуміло, що дозовані форми можуть містити як активний інгредієнт або сполуку згідно з винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У фармацевтичній композиції з сполукою згідно з винаходом фармацевтично прийнятний носій може бути твердим або рідким. Тверді форми включають порошки, таблетки, капсули, пілюлі, облатки, супозиторії і дисперсійні гранули. Твердим носієм можуть бути одна або більше речовин, які можуть діяти як розріджувачі, смакові агенти, солюбілізатори, змашувачі, суспендуєчі агенти, зв'язуючі, консерванти, дезінтергатори таблеток або бути матеріалом капсул.

У порошковій формі носій є тонкомеленою твердою речовиною у суміші з тонкомеленим активним інгредієнтом.

У таблетках активний інгредієнт у належній пропорції змішано з носієм, що має необхідну зв'язуючу здатність з подальшим наданням форми і розмірів.

Порошки і таблетки містять від 5-10% до приблизно 70% активної сполуки. Придатними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, легкоплавкий віск, масло какао тощо. Термін "приготування" включає розміщення активної сполуки у капсулі, яка грає роль носія, з додатковим носієм або без нього, а також приготування облаток і коржиків. Тверді форми, придатні для орального введення, включають таблетки, порошки, капсули, пілюлі, облатки і коржиків.

Для приготування супозиторіїв розплавляють легкоплавкий віск, наприклад суміш жирної кислоти, гліцеридів або масла какао, і розмішуванням гомогенно диспергують у ньому активний компонент. Цю суміш вливають у належні форми і охолоджують до затвердіння.

Композиції для вагінального введення виготовляють у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, желе, паст, піни або зрошування, які, крім активного компонента, містять належні носії, відомі фахівцям.

Рідкі композиції включають розчини, суспензії і емульсії, наприклад, водні або у водно-пропіленових розчинах гліколю. Наприклад, рідкі композиції для парентеральних ін'єкцій можуть бути водно-поліетиленовими розчинами гліколю.

Отже, сполуки згідно з винаходом можуть входити у склад композицій для парентерального введення (наприклад, ін'єкцією, наприклад, болюсною або безперервною інфузією) і можуть мати одиничну дозовану форму у вигляді ампул, заряджених шприців, малооб'ємних інфузій або багатоодиничних упаковок з додаванням консервантів. Композиції можуть виготовлятися у вигляді суспензій, розчинів або емульсій у масляних або водних носіях і містити допоміжні агенти, наприклад, суспендуєчі, стабілізуючі і/або диспергуючі. У іншому варіанті активний інгредієнт може бути порошком, одержаним асептичним відділенням або ліофілізацією з розчину, який домішують до належного носія, наприклад стерильної апірогенної води, перед використанням.

Водні розчини для орального введення можна приготувати, розчиняючи активний компонент у воді з додаванням за бажанням придатних забарвлювачів, смакових добавок, стабілізуючих і загущуючих агентів.

Водні суспензії для орального введення можна приготувати диспергуванням тонкомеленого активного компонента у воді з в'язкою добавкою, наприклад, натуральною або синтетичною гумою, смолами, метилцелюлозою, натрійкарбоксиметилцелюлозою або іншими відомими суспендуєчими агентами.

Винахід включає також тверді композиції, призначені для перетворення безпосередньо перед використанням у рідку форму для орального введення. Такими рідкими формами можуть бути розчини, суспензії і емульсії і можуть містити, крім активного інгредієнта, забарвлювачі, смакові добавки, стабілізатори, буфери, штучні і натуральні підсолоджувачі, дисперсанти, загущувачі, солюбілізатори тощо.

Композицію з сполукою згідно з винаходом, призначену для локального введення у епідерміс, виготовляють у вигляді мазей, кремів або лосьйонів, або наносять на трансдермальну наклейку. Мазі і креми можна виготовляти на

водній або масляній основі з доданням належних загущуючих або желеутворюючих агентів. Лосьйони можна виготовляти на водній або масляній основі з доданням одного або більше емульгаторів, стабілізаторів, диспергуючих агентів, суспендуючих агентів, загущувачів або забарвлювачів.

Композиції для локального уведення через рот включають коржик, виготовлені з активного компонента і смакової добавки, звичайно, сахарози і камеді або трагаканту; пастилки з активного інгредієнта на інертній основі, наприклад, желатині і гліцерині або сахарозі і камеді; полоскання для рота з активним інгредієнтом і належним носієм.

Розчини або суспензії уводять безпосередньо у носову порожнину звичайними засобами, наприклад, піпеткою або розприскувачем. Композиції можуть постачатись у одно- або багатовдозовій упаковці. У останньому випадку пацієнт, використовуючи піпетку, уводить належну зумовлену кількість розчину або суспензії. При використанні розприскувача цього досягають, використовуючи розпилюючий дозуючий пристрій.

Уведення композиції у респіраторні канали здійснюється аерозолем, який постачається у резервуарі під тиском з належним пропелантом, наприклад, хлорфторкарбон, зокрема, дихлордифторметаном, трихлорфторметаном або дихлортетрафторетаном, діоксидом карбону або іншим придатним для цього газом. У склад аерозоля може входити ПАР, наприклад, лецитин. Дозування здійснюється за допомогою клапану.

У іншому варіанті активний інгредієнт є сухим порошком у суміші, наприклад, з придатною порошковою основою, наприклад, лактозою, крохмалем, такими похідними крохмалю, як гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідон. Порошковий носій утворює у носовій порожнині желе. Такі композиції можуть виготовлятися у дозованих формах, наприклад, у капсулах або касетах, виготовлених, наприклад, з желатину, або у блистерних упаковках, з яких можна уводити порошок інгалятором.

У композиціях, призначених для уведення у респіраторні канали і композиціях для внутрішньоносового уведення сполука має вигляд дрібних часток розміром 5мкм або менше. Такі частки можна одержати у відомі способи, наприклад, мікронізацією.

За бажанням композиції можна пристосувати для повільного вивільнення.

Бажано виготовляти композиції у дозованих формах, тобто поділеними на одиничні дози, які містять належну кількість активного інгредієнта. Вони можуть постачатись упаковками, кожна з яких містить певну кількість доз, наприклад, у вигляді таблеток, капсул і порошоків у флаконах або ампулах, облаток або коржиків.

Бажаними формами композицій є таблетки або капсули для орального уведення і рідини для внутрішньовенного уведення і безперервної інфузії.

Дози мають залежати від віку, маси і стану пацієнта, що одержує лікування, а також від способу уведення, типу дозування і бажаного результату. Вважаються, що найбільш придатні терапевтичні одиничні дози становлять від приблизно 0,1 до приблизно 500мг, бажано від приблизно 1 до приблизно 100мг, найкраще від приблизно 1 до приблизно 10мг активного інгредієнта.

У деяких випадках задовільні результати можна одержати, використовуючи такі малі дози, як 0,005мг/кг при внутрішньовенному уведенні і 0,01мг/кг при оральному. Верхня межа дози становить 10мг/кг при внутрішньовенному уведенні і 100мг/кг при оральному. Бажаними межами є від приблизно 0,001 до приблизно 1мг/кг при внутрішньовенному уведенні і від приблизно 0,1 до приблизно 10мг/кг при оральному.

Спосіб лікування

Сполуки згідно з винаходом є сильними модуляторами нікотинного рецептора ACh і тому можуть бути використані для лікування великої кількості захворювань, включаючи холінергічну дисфункцію, а також розлади, чутливі до дії модуляторів нікотинного рецептора ACh. Ці сполуки можуть використовуватись для лікування, профілактики і полегшення прояву таких захворювань, розладів або станів центральної нервової системи, як нейродегенеративні розлади, дисфункція пам'яті або розпізнавання, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантингтона, аміотрофічний латеральний склероз, синдром Туретта, гіперактивність з пов'язаним розладом уваги, тривожний стан, маніакально-депресивний стан, шизофренія, нав'язливі компульсивні розлади, розлади прийому їжі, наприклад, анорексія nervosa, булімія і тучність, нарколепісія, ноцицепція, втрата або дисфункція пам'яті, слабоумство, спричинене СНІД, старече слабоумство, периферійна нейропатія, дефіцит здатності до навчання, недостатність розпізнавання, дефіцит уваги, аутизм, дислексія, повільна дискінезія, гіперкінезія, епілепсія, булімія, посттравматичний синдром, соціальна фобія, синдром хронічної втоми, розлади сну, псевдослабоумство, синдром Ганзера, пременструальний синдром, синдром хронічної втоми, передчасна еякуляція, утруднена ерекція, розлади сну, мутизм або трихокриптоманія.

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати для лікування запальювальних станів включаючи, наприклад, такі шкірні запальювальні розлади, як акне і рожеві вугри, хворобу Хрона, кишкову запальювальну хворобу, виразковий коліт, діарею.

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати також для лікування захворювань, пов'язаних з скороченнями гладеньких м'язів, включаючи, наприклад, конвульсійні розлади, angina pectoris, передчасні пологи, конвульсію, діарею, астму, епілепсію, повільну дискінезію, гіперкінезію.

Сполуки згідно з винаходом можуть також використовуватись для лікування болів, включаючи, наприклад, хронічні, гострі і повторні болі, постоперативний біль, мігрень або фантомний біль кінцівок.

Сполуки згідно з винаходом можуть допомогти проти зловживання хімічними речовинами, включаючи паління, а також вживання інших нікотинізовмісних продуктів, вживання опіодів, наприклад, героїну, кокаїну і морфіну, вживання бензодіазепінів або алкоголю. У зв'язку з цим "лікування" включає лікування, профілактику і полегшення симптомів відмови і абстиненції і лікування, спрямоване на добровільне зменшення вживання адиктивних речовин.

Денні дози лежать у межах 0,1-500мг, бажаного 10-70мг (прийом двічі на день) залежно від способу і форми уведення, індикації, маси пацієнта згідно з призначеннями лікаря або ветеринара.

Далі наведено приклади, які ілюструють винахід, не обмежуючи його. У прикладах усі реакції з чутливими до повітря реагентами проводять у атмосфері нітрогену і у безводних розчинах. Висушування здійснюється над сульфатом магнію і розчинники випаровують під вакуумом.

Приклад А.

1a. (±)-8-бензил-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

До суміші 11,0г (69,7ммоль) 3-бромпіридину і 200мл діетилового етеру при -70°C додають бутиллітій у гексані (2,5М, 30,7мл, 76,7ммоль) і перемішують протягом 1год. Додають 15,0г (69,7ммоль) 8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону, розчиненого у 80мл діетилового етеру і перемішують при 70°C протягом 1год. Протягом ночі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають водний гідроксид натрію (1 М, 200мл) і відділяють діетиловий етер. Водну фазу екстрагують етилацетатом (3x100мл), органічні фази об'єднують і після перетирання з петролейним етером відділяють 7,0г (34%) ендо-8-бензил-3-гідрокси-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]октану. Суміш 3,0г (10,2ммоль) ендо-8-бензил-3-гідрокси-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]октану, 9мл (123ммоль) тіонілхлориду і 100мл ТГФ перемішують при 50°C протягом 0,5год. Суміш піддають випарюванню і додають 4,6г (82,0ммоль) гідроксиду калію, 25мл етанолу і 25мл води і перемішують протягом 5хвил. Етанол випаровують, додають 50мл води і екстрагують етилацетатом (2x50мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку у вигляді вільної основи (2,2г, 78%). Відповідну сіль отримують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп. плавл. 142-146°C.

2а. (±)-8-метил-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують з 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону за процедурою Прикладу А. Темп, плавл. 124-126°C.

3а. (±)-8-метил-3-(3-хінолініл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують з 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону за процедурою Прикладу А. Темп, плавл. 140,8-143,8°C.

4а. (±)-3-(3-бензофурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з процедурою Прикладу А. Темп, плавл. 140,9-142,8°C.

5а. (±)-3-(3-бензотієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з процедурою Прикладу А. Темп, плавл. 146,6-149,5°C.

6а. (±)-3-(23-тіазоліл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують з 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону за процедурою Прикладу А. Темп, плавл. 196,3-198,5°C.

7а. (±)-8-метил-3-(2-метоксифеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують з 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону за процедурою Прикладу А.

8а. (±)-8-метил-3-(3-тієніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль гідрохлоридної кислоти.

Готують з 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону за процедурою Прикладу А. Темп, плавл. 117-118,5°C.

9а. (±)-8-метил-3-(2-нафтил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль гідрохлоридної кислоти.

Готують з 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону за процедурою Прикладу А. Темп, плавл. 259-264°C.

10а. Дигідрохлорид екзо-8-метил-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]октану.

1,5г (6,9ммоль) суміші ендо- і екзо-3-гідрокси-8-метил-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]октанів, 20,0г (50%-на суспензія у воді) нікелю Рейні і 50мл етанолу перемішують під зворотним холодильником протягом 15год. Суміш фільтрують і хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку у вигляді вільної основи. Відповідну сіль отримують доданням гідрохлориду у метанолі (0,55г, 29%). Темп, плавл. 275-280°C.

11а. Ендо-3-гідрокси-3-(3-піридил)-8-трет-бутоксикарбоніл-8-азабіцикло[3.2.1]октан.

Суміш 3,0г (10,2ммоль) ендо-8-бензил-3-гідрокси-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]октану, 0,80г (5%) паладію на карбоні, 2мл конц. гідрохлоридної кислоти і 75мл етанолу перемішують у атмосфері водню протягом 15год. Суміш фільтрують через броунмілерит, піддають випарюванню до сухості і перемішують протягом 3,5год. з 4,1г (40,0ммоль) тріетиламіну, 1,75г (8,0ммоль) ди(трет-бутоксикарбоніл)ангідриду і 50мл ДХМ, після чого піддають випарюванню. Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає 2,8г (90%) бажаної сполуки. Темп, плавл. 90-92°C.

12а. (±)-3-(3-піридил)-8-трет-бутоксикарбоніл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен.

Суміш 2,0г (6,6ммоль) ендо-3-гідрокси-3-(3-піридил)-8-трет-бутоксикарбоніл-8-азабіцикло[3.2.1]октану, 6мл (82ммоль) тіонілхлориду і 100мл ТГФ перемішують при 50°C протягом 0,5год. Суміш піддають випарюванню, додають 3,0г (53ммоль) хлориду калію, 20мл етанолу і 20мл води і перемішують протягом 10хвил., після чого етанол випаровують і додають 50мл води. Суміш екстрагують етилацетатом (2x50мл) і хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає 0,43г (23%) бажаної сполуки.

Приклад Б.

16. (±)-8-Н-3-(3-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Суміш 0,40г (1,40ммоль) (±)-3-(3-піридил)-8-трет-бутоксикарбоніл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ену, 3,2г (28ммоль) трифтороцтової кислоти і ДХМ перемішують протягом ночі. Додають водний гідроксид натрію (100мл, 1М) і суміш екстрагують ДХМ (3x100мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає чисту бажану сполуку. Відповідну сіль (0,13г, 31%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 175-176°C.

26. (±)-8-метил-3-трифторметансульфонілокси-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен.

До 12,65г (90,9ммоль) 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону у ТГФ (300мл) при -70°C додають біс(триметилсиліл)амід натрію у ТГФ (77,5мл, 77,5ммоль). Суміш при -70°C перемішують протягом 30хвил. і додають 32,5г (90,9ммоль) N-феніл-біс(трифторметансульфонамід) у ТГФ (200мл), після чого повільно доводять до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Додають водний гідроксид натрію (500мл, 0,1М) і суміш екстрагують етилацетатом (2x200мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ і 10% метанолу дає 16,2г (45%) бажаної сполуки у вигляді масла.

36. (±)-8-метил-3-[3-(6-метокси)піридил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен.

Суміш 3,0г (12,2ммоль) (±)-8-метил-3-трифторметансульфонілокси-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ену, 4,0г (12,2ммоль) гексаметилдитину, 0,43г (0,61ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II) і 0,52г (12,3ммоль) хлориду літію перемішують у 1,4-діоксані (25мл) протягом 2год. при 70°C. Додають 4,6г (24,4ммоль) 3-бром-6-метоксипіридину і перемішують під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випаровують, додають водний гідроксид натрію (30мл, 1М) і суміш екстрагують етилацетатом (3x30мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає 1,0г (36%) бажаної сполуки.

46. (±)-3-ацетил-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Суміш 2,0г (7,4ммоль) (±)-8-метил-3-трифторметансульфонілокси-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ену, 2,45г (11,1ммоль)

1-метокси-1-триметилстанілетилу, 0,26г (0,37ммоль) дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II) і 0,31г (7,4ммоль) хлориду літію перемішують у ТГФ (30мл) під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випаровують, додають водний гідроксид натрію (40мл, 1М) і суміш екстрагують етилацетатом. Темп, плавл. 148,5-150°C. Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає 0,23г (17%) (±)-3-(1-метокси-1-етеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнової солі фумарової кислоти, яку перемішують з гідрогенхлоридом у метанолі (10мл, 4,5М) протягом 10хв. Суміш піддають випарюванню до сухості і додають 0,19г (8,4ммоль) етоксиду натрію. Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку. Відповідну сіль (0,21г, 58%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 175-176°C.

56. (+)-8-метил-3-[3-(6-хлор)піридил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

Суміш 0,5г (2,13ммоль) (±)-8-метил-3-[3-(6-метокси)піридил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єну і 4мл оксихлориду фосфору у 5мл ДМФ перемішують протягом ночі при 95°C. Додають лід (100г) і водний гідроксид натрію (50мл, 4М) і суміш екстрагують етилацетатом (3x50мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку у вигляді масла. Відповідну сіль (0,35г, 47%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 140-142°C.

66. (±)-8-метил-3-трифторметансульфонілокси-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єн.

До 9,35г (67,2ммоль) 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону у ТГФ при -70°C додають біс(триметилсиліл)амід натрію у ТГФ (73,9мл, 73,9ммоль). Суміш при -70°C перемішують протягом 10хв. і додають 24,0г (67,2ммоль) N-феніл-біс(трифторметансульфонамід), після чого повільно охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Додають водний гідроксид натрію (350мл, 0,1М) і суміш екстрагують етилацетатом (2x150мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ і 10% метанолу дає 11,6г (70%) бажаної сполуки у вигляді коричневого масла.

Приклад В

1в. (±)-3-(2-бензофурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

Суміш 1,5г (6,1ммоль) (±)-8-метил-3-трифторметансульфонілокси-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єну, 0,99г (6,1ммоль) бензофуран-2-борної кислоти, 0,07г (0,06ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0), 0,26г (6,1ммоль) хлориду літію, 4,2г (30,5ммоль) карбонату калію, 15мл води і 15мл 1,2-диметоксietану витримують під зворотним холодильником протягом 1,5год. Додають 50мл води і суміш екстрагують етилацетатом (2x30мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку. Відповідну сіль (0,24г, 11%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 188,3-190,9°C.

2в. (±)-3-(2-бензотієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єн.

Готують згідно з Прикладом В. Темп, плавл. 81,0 - 83,6°C.

3в. (±)-3-(3-ацетамідофеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Прикладом В з 3-ацетамідобензолборної кислоти. Темп, плавл. 195,3 - 196,9°C.

4в. (±)-3-(3-амінофеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

Суміш 0,32г (1,25ммоль) (±)-3-(3-ацетамідофеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єну і 25мл (25%) гідрохлоридної кислоти перемішують під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш піддають випарюванню до сухості, додають водний гідроксид натрію (50мл, 1М) і суміш екстрагують етилацетатом (2x50мл), одержуючи 0,22г (52%) бажаної сполуки. Темп, плавл. 195,3-196,9°C.

Приклад Г.

1г. (±)-3-(2-бензофурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

До суміші 20,0г (169,3ммоль) бензофурану і 200мл діетилового етеру при 0°C додають бутиллітій у гексані (2,5М, 75мл, 186ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 0,5год. і після охолодження до -70°C додають 23,0г (169,3ммоль) 8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону, розчиненого у 150мл діетилового етеру. Реакційну суміш перемішують протягом 1год. і протягом ночі повільно доводять до кімнатної температури. Додають 200мл води і фільтруванням відділяють 38,7г (89%) ендо- і екзо-3-(2-бензофурил)-3-гідрокси-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан. Суміш ендо- і екзо-3-(2-бензофурил)-3-гідрокси-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октанів (30,0г, 116,6мл), 35мл конц. гідрохлоридної кислоти і 300мл етанолу перемішують під зворотним холодильником протягом 1год. Розчинник випаровують, додають водний гідроксид натрію (150мл, 4М), суміш екстрагують етилацетатом (2x100мл) і відділяють 18,9г (70%) (±)-3-(2-бензофураніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єну. Відповідну сіль одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 188,5-191,2°C.

2г. Гідрохлорид (±)-3-(2-бензотієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єну.

Готують згідно з Способом Г. Темп, плавл. >250°C.

3г. (±)-3-(2-тієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Способом Г. Темп, плавл. 141,5 - 143,5°C.

4г. (±)-3-[2-(3-метоксиметилтієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єн.

Готують згідно з Способом Г і одержують у вигляді масла.

5г. (±)-3-(2-бензотіазоліл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Способом Г. Темп, плавл. 195-196,8°C.

6г. (±)-3-(2-бензотіазоліл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Способом Г за винятком температури металації, під зворотним холодильником і з 1,2 еквів. тетраметилетилендіаміну.

7г. (±)-3-(2-фурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єн.

Готують згідно з Способом Г і одержують у вигляді масла.

8г. (±)-3-(2-тієно[3.2-б]тієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль ок-салінової кислоти.

Готують згідно з Способом Г. Темп, плавл. 48-50°C.

9г. (±)-3-(2-тієно[2.3-б]тієніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єнова сіль оксалінової кислоти.

Готують згідно з Способом Г. Темп, плавл. 46-48°C.

10г. (±)-3-(2-селенофеніл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-єн.

Готують згідно з Способом Г. Темп, плавл. 176,8-178,3°C.

Спосіб Д

1д. (±)-3-(2-бензофурил)-8-Н-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Суміш 5,4г (22,6ммоль) (±)-3-(2-бензофурил)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ену, 5,0г (34,7ммоль) 1-хлоретилхлорформату і 25мл ксилену витримують під зворотним холодильником протягом 2год. Додають метанол і суміш перемішують під зворотним холодильником протягом 2год. При кімнатній температурі додають водний гідроксид натрію (50мл, 4М) і суміш екстрагують етилацетатом. Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку. Відповідну сіль (2,58г, 33%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 201-204°C

2д. (±)-3-[3-(3-фурил)-2-тієніл]-8-Н-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Прикладом Д з (±)-3-[3-(3-фурил)-2-тієніл]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ену. Темп, плавл. 187-189°C

3д. (±)-3-(2-бензофурил)-8-етил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Суміш 1,5г (6,7ммоль) (±)-3-(2-бензофурил)-8-Н-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ену, 0,8г (7,3ммоль) брометану, 0,87г (6,7ммоль) діізопропілетиламіну і 50мл ДМФ перемішують протягом 1год., додають водний гідроксид натрію (100мл, 1М) і суміш екстрагують діетилетером (2x100мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку. Відповідну сіль (0,77г, 31%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 197-203°C

Приклад Е

1е. (±)-3-[2-(3-бромтієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен,

До розчину 25,0г (153,3ммоль) 3-бромтіофену у 250мл ТГФ додають при -80°C діізопропіламід літію (2М, 168,7ммоль) і при -80°C суміш перемішують протягом 1год., додають 21,3г (153,3ммоль) тропінону у 200мл ТГФ і перемішують протягом 1год., після чого протягом ночі доводять температуру суміші до кімнатної. Додають водний гідроксид натрію (200мл, 1М) і суміш екстрагують діетиловим етером (3x300мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає ендо- і екзо-3-[3-бром-(2-тієніл)]-3-гідрокси-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октани. Суміш ендо- і екзо-3-[3-бром-(2-тієніл)]-3-гідрокси-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октанів (8,85г, 29,3мл) і конц. гідрохлоридної кислоти перемішують протягом 1год. Гідрохлоридну кислоту випаровують, додають водний гідроксид натрію (200мл, 1М), суміш екстрагують етилацетатом (2x100мл), одержуючи 8,3г (100%) бажаної сполуки. Відповідну сіль (0,24г, 11%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 130-132°C.

2е. (±)-3-[2-(3-бромбензофурил)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Прикладом Е. Темп, плавл. 161,4-163,3°C.

3е. (±)-3-[2-(3-бромбензотієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Прикладом Е. Темп, плавл. 165,0-166,9°C.

4е. 3-[2-(3-хлортієніл)]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Готують згідно з Прикладом Е. Темп, плавл. 151,5-153,5°C.

5е. (±)-3-[3-(3-фурил)-2-тієніл]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-енова сіль фумарової кислоти.

Суміш 2,0г (7,0ммоль) (±)-3-[3-(3-бромтієніл)]-8-етил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ену, 0,94г (8,4ммоль) 3-фурилборної кислоти, 0,16г (0,14ммоль) тет-ракіс(трифенілфосфін)паладію (0), 10,5мл (2М) водного карбонату калію, 2,66г (35ммоль) 1,3-пропандіолу, 30мл 1,2-диметоксіетану і 50мл діоксану перемішують під зворотним холодильником протягом ночі. Додають 50мл гідроксиду натрію і суміш екстрагують етилацетатом (50мл). Хроматографія на силікагелі з ДХМ, метанолом і конц. аміаком (89:10:1) дає бажану сполуку. Відповідну сіль (1,59г, 59%) одержують доданням суміші діетилового етеру і метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Темп, плавл. 187-189°C.