



УКРАЇНА

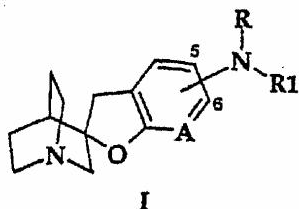
(19) UA (11) 71598 (13) C2

(51) 7 C07D491/22, A61K31/439, A61P25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) АРАЛКІЛАМІНИ ФУРОПІРИДИНІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЇХ  
ОДЕРЖАННЯ ТА ПОХІДНІ ФУРОПІРИДИНУ

1

- (21) 2001085777  
(22) 23.12.1999  
(24) 15.12.2004  
(86) PCT/SE99/02478, 23.12.1999  
(31) 9900100-0  
(32) 15.01.1999  
(33) SE  
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.  
(72) Лок Джеймс ІІІ, US, Маллен Джордж, US, Філліпс Ейфюн, US  
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE  
(56) WO 9705139 A1, 13.02.1997  
WO 9606098 A1, 29.02.1996  
EP 0311313 A2, 12.04.1989  
WO 9741125 A1, 06.11.1997  
WO 9903859 A1, 28.01.1999  
(57) 1. Аралкіламіни фуропіридинів формули I



де  
NRR<sub>1</sub> приєднаний у 5- або 6-положенні кільця фу-  
ропіридину;  
R являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, COR<sub>2</sub>;  
R<sub>1</sub> являє собою (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CH<sub>2</sub>CH=CHAr або  
CH<sub>2</sub>C≡CAr;  
n дорівнює числу 0-3;  
A являє собою N або NO;  
Ar являє собою 5- або 6-членне ароматичне або  
гетероароматичне кільце, яке містить 0-4 атоми  
азоту, 0-1 атом кисню та 0-1 атом сірки;  
або 8-, 9- або 10-членну конденсовану ароматичну  
або гетероароматичну циклічну систему, яка міс-  
тить 0-4 атоми азоту, 0-1 атом кисню та 0-1 атом  
сірки;  
будь-який з них може бути, необов'язково, заміс-  
щений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з  
галогену, трифторметилу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;  
R<sub>2</sub> являє собою водень; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси  
або фенільне кільце, необов'язково заміщене 1-3 з  
наступних замісників: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-

2

- алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -  
CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або -CF<sub>3</sub>;  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> незалежно являють собою водень;  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або фенільне кільце, необов'язково  
заміщене 1-3 з наступних замісників: галоген,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, OH, OC<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-алкіл, CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>;  
або їх енантіомер та їх фармацевтично прийнятні  
солі.  
2. Сполука за п.1, де A являє собою N, або її енан-  
тіомер та її фармацевтично прийнятні солі.  
3. Сполука за п. 1 або 2, де R<sub>1</sub> являє собою  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, або її енантіомер та її фармацевтично  
прийнятні солі.  
4. Сполука за п. 1 або 2, де R<sub>1</sub> являє собою  
CH<sub>2</sub>CH=CHAr, або її енантіомер та її фармацевти-  
чно прийнятні солі.  
5. Сполука за п. 1 або 2, де R<sub>1</sub> являє собою  
CH<sub>2</sub>C≡CAr, або її енантіомер та її фармацевтично  
прийнятні солі.  
6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-5, де Ar ви-  
бирають з групи, яка включає: фенільне кільце,  
необов'язково заміщене 1-3 з наступних замісни-  
ків: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-  
алкініл, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -  
NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> та -CF<sub>3</sub>; 2-, 3- або 4-піридил; 2- або 3-  
фураніл; 2- або 3-тієніл; 2- або 4-імідазоліл, 1-, 2-  
або 3-піроліл, 2- або 4-оксазоліл; та 3- або 4-  
ізоксазоліл, або її енантіомер та її фармацевтично  
прийнятні солі.  
7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-5, де Ar ви-  
бирають з групи, яка включає: 1- або 2-нафтил; 2-,  
3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або  
8-ізохіноліл; 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл; та 3-,  
4-, 5-, 6- або 7-бензизоксазоліл;  
або її енантіомер та її фармацевтично прийнятні  
солі.  
8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6, де R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>  
та R<sub>5</sub> являють собою, незалежно, водень або C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-алкіл, або її енантіомер та її фармацевтично  
прийнятні солі.  
9. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-8, де n дорі-  
внює 1.  
10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-8, де R  
являє собою водень.  
11. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-8, де Ar  
являє собою гетероароматичне кільце.

(13) C2

(11) 71598

(19) UA

12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-8, де п дорівнює 1; R являє собою водень і Ag являє собою гетероароматичне кільце.

13. Сполука за п. 1, яка являє собою:

R-(-)-5'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(3-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(4-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-фуранілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(3-фуранілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-імідазолілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-метоксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-метилфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3,4-дихлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-ацетил-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-метил-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-піридил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-6'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(2-фенілетил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-фенілпропіл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(хінолін-3-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(хінолін-4-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(1,4-бензодіоксан-6-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(імідазол-4-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(транс-3-фенілпроп-2-еніл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(тіазол-2-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-метилфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(2-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-фенілпропініл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-гідроксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-гідроксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-[транс-3-(4-піридиніл)проп-2-еніл]аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-ацетил-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-метил-N-(4-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-метил-N-(3-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(2-гідроксіетил)-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

та їх енантіомери та їх фармацевтично прийнятні солі.

14. Сполука за п. 1, яка являє собою собою:

R-(-)-5'-(3-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(4-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

або її енантіомер та її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-14 для використання у терапії.

16. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-14, яка використовується для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики психотичних порушень або порушень інтелектуальної здатності.

17. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-14, яка використовується при виготовленні лікарського препарату для лікування або профілактики захворювань або станів людини, для яких корисна активація нікотинового рецептора  $\alpha 7$ .

18. Сполука за п.16 або 17, де стан або порушення являє собою хворобу Альцгеймера, дефіцит здатності навчання, дефіцит пізнавальної здатності, дефіцит уваги, втрату пам'яті, дефіцит уваги, який характеризується гіперактивністю, деменцією Lewy Body, тривожні стани, шизофренію, манію або маніакальну депресію, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, хворобу Туретта, нейродегенеративні порушення, при яких відбувається втрата холінергічного синапсу, розлад нормального циркадного ритму, стан при припиненні паління, нікотинову залежність, включаючи залежність, яка є результатом впливу продуктів, що містять нікотин, біль або неспецифічний виразковий коліт.

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-14, у суміші з інертним фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

20. Фармацевтична композиція за п.19, яку використовують для лікування або профілактики психотичних порушень або порушень інтелектуальних здатностей.

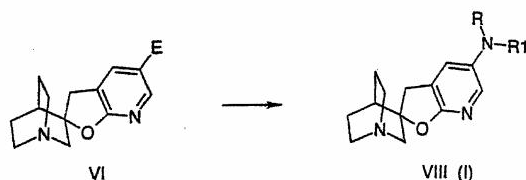
21. Фармацевтична композиція за п. 19, яку використовують для лікування або профілактики хвороби Альцгеймера, дефіциту здатності навчання, дефіциту пізнавальної здатності, дефіциту уваги, втрати пам'яті, дефіциту уваги, який характеризується гіперактивністю, деменції Lewy Body, тривожних станів, шизофренії, манії або маніакальної депресії, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Туретта, нейродегенеративних порушень, при яких відбувається втрата холінергічного синапсу, розлад нормального циркадного ритму, стану при припиненні паління, нікотинової залежності, включаючи залежність, яка є результатом впливу продуктів, які містять нікотин, болю або неспецифічного виразкового коліту.

22. Фармацевтична композиція за п. 21, яку використовують для лікування або профілактики тривожних станів, шизофренії, манії або маніакальної депресії.

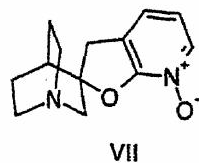
23. Фармацевтична композиція за п. 21, яку використовують для лікування або профілактики хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Туретта або нейродегенеративних порушень, при яких відбувається втрата холінергічних синапсів.

24. Фармацевтична композиція за п. 21, яку використовують для лікування або профілактики розладу нормального циркадного ритму, нікотинової залежності, включаючи залежність, яка є результатом впливу продуктів, що містять нікотин, болю або неспецифічного виразкового коліту.

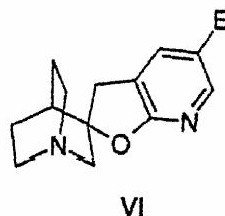
25. Спосіб одержання сполуки формули I, у якій  $\text{NRR}_1$  знаходиться у 5'-положенні фуropyridину, за будь-яким одним з пп. 1-14, або її енантіомера та її фармацевтично прийнятних солей, який включає алкілювання або ацилювання сполук формули VI, де E являє собою галоген,  $\text{NO}_2$  або  $\text{NHR}$ , R і  $\text{R}_1$  мають значення, визначені в п.1, у відповідному розчиннику:



26. Похідне фуropyridину формули



27. Похідне фуropyridину формули



де E являє собою  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NHR}$  або галоген, R приймає значення, визначені в п.1.

Даний винахід відноситься до нових заміщених амінів спірофуropyridинів або їх фармацевтично прийнятних солей, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, що містять їх, та їх застосування у терапії. Наступною ціллю є забезпечення активних сполук, які є сильнотіючими лігандами для нікотинових рецепторів ацетилхоліну (nAChR's).

Використання сполук, які зв'язують нікотинові рецептори ацетилхоліну, при лікуванні ряду захворювань, зв'язаних із зниженою холінергічною функцією, таких як хвороба Альцгеймера, розлад пі-

знавальної здатності або уваги, тривога, депресія, стан при припиненні паління, нейропротективна дія, шизофренія, аналгезія, синдром Туретта та хвороба Паркінсона, обговорювалося McDonald et al. (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol.30, pp.41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; Williams et al. (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors", Drug News and Perspectives, vol.7, pp.205-223; and Lin and Meyer, "Recent Developments in Neuronal Nicotinic

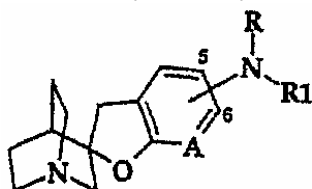
Acetylchoiine Receptor Modulators", Exp. Opin. Ther. Patents (1998), 8(8): 991-1015.

У патенті США 5468875 описуються 1-азабіцикло[2.2.1]-гепт-3-ілові ефіри N-алкілкарбамінової кислоти, які є активними для центральної нервової системи мускарinovими агентами, корисними при лікуванні хвороби Альцгеймера та інших порушень.

1-Азабіцикло[2.2.2]октан-3-ілові ефіри N-(2-алкоксифеніл)карбамінових кислот описуються у Phamaze, vol.48, 465-466 (1993) разом із їх місцевою анестезуючою активністю. 1-Азабіцикло[2.2.2]октан-3-ілові ефіри N-фенілкарбамінових кислот, заміщених в орто-положенні фенільного кільця, описуються як місцеві анестетики у Acta Pharm. Suecica, 7, 239-246 (1970).

Фуropyridини, які можна використовувати для регулювання синаптичної передачі, описуються у WO 97/05139.

Відповідно до даного винаходу, було виявлено, що сполуки формули I



I

де  
NRR<sub>1</sub> приєднаний у 5- або 6-положенні кільця фуropyridину;

R представляє водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, COR<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> представляє (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CH<sub>2</sub>CH=CHAr або CH<sub>2</sub>OCAR;

n дорівнює числу від 0 до 3;

A представляє N або NO;

Ar представляє 5- або 6-членне ароматичне або гетероароматичне кільце, яке містить 0-4 атома азоту, 0-1 атом кисню та 0-1 атом сірки;

або 8-, 9- або 10-членну конденсовану ароматичну або гетероароматичну циклічну систему, яка містить 0-4 атома азоту, 0-1 атом кисню та 0-1 атом сірки; будь-який з них може бути, необов'язково, заміщений 1-2 замісниками, незалежно, вибраними з галогену, трифторметилу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sub>2</sub> представляє водень; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; або фенільне кільце, необов'язково заміщене 1-3 з наступних замісників: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, OH; OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або -CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> незалежно представляють водень; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або фенільне кільце необов'язково заміщене 1-3 з наступних замісників: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -CN; -NO<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>;

або їх енантіомери та їх фармацевтично прийнятні солі, є сильнотіючими лігандами для нікотинових рецепторів ацетилхоліну.

Якщо не зазначено інше, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкільні групи, зазначені в описі, наприклад, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, втор-бутил, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими та C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкільні групи можуть

також бути циклічними, наприклад, циклопропіл, циклобутил.

Якщо не зазначено інше, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, зазначені в описі, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими.

Якщо не зазначено інше, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенільні групи, зазначені в описі, можуть містити один або два подвійні зв'язки, наприклад, етеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, аліл, 1,3-бутадієніл.

Якщо не зазначено інше, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкінільні групи, зазначені в описі, можуть містити один потрійний зв'язок, наприклад, етиніл, пропиніл, 1- або 2-бутиніл.

Галоген, зазначений в описі, може бути фтором, хлором, бромом або йодом.

Якщо не зазначено інше, (заміщений) феніл відноситься до фенільного кільця, необов'язково заміщеного 1-3 з наступних замісників: водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub>.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де A представляє N.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де R<sub>1</sub> представляє (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де R<sub>1</sub> представляє CH<sub>2</sub>CH=CHAr.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де R<sub>1</sub> представляє CH<sub>2</sub>OCAR.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де Ar вибирають з групи: фенільне кільце, необов'язково заміщене 1-3 з наступних замісників: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> та -CF<sub>3</sub>; 2-,3- або 4-піридил; 2- або 3-фураніл; 2- або 3-тієніл; 2- або 4-імідазоліл; 1-, 2- або 3-піроліл, 2- або 4-оксазоліл; та 3- або 4-ізоксазоліл.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де Ar вибирають з групи: 1- або 2-нафтил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл; 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл; і 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензизоксазоліл.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, незалежно, представляють водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де n дорівнює 1.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де R представляє водень.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де Ar представляє гетероароматичне кільце.

Переважаючими сполуками винаходу є сполуки формули I, де n дорівнює 1, R представляє водень та Ar представляє гетероароматичне кільце.

Переважні сполуки винаходу включають наступні сполуки:

R-(-)-5'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(3-піридилметил)аміноспіро[1-

азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(4-п-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-фуранілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(3-фуранілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(2-імідазолілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-метоксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-метилфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3,4-дихлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-ацетил-R-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-метил-R-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-піридил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-6'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,21-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(2-фенілетил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-фенілпропіл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(хінолін-3-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(хінолін-4-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(1,4-бензодіоксан-6-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(імідазол-4-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(транс-3-фенілпроп-2-еніл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(тіазол-2-ілметил)аміноспіро[1-

азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-метилфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(2-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-фенілпропініл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(3-гідроксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(4-гідроксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-[транс-3-(4-піридиніл)проп-2-еніл]аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-ацетил-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-метил-N-(4-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-метил-N-(3-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-N-(2-гідроксіетил)-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин] та їх енантіомери та їх фармацевтично прийнятні солі.

Найпереважнішими сполуками винаходу є сполуки формули I, де n дорівнює 1; R представляє водень та Ar представляє гетеро ароматичне кільце, включаючи наступні сполуки:

R-(-)-5'-(3-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин];

R-(-)-5'-(4-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'Н)-фууро[2,3-b]піридин] та їх енантіомери та їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки винаходу мають перевагу, яка полягає у тому, що вони можуть бути менш токсичними, більш ефективними, більш довгодіючими, мають більш широкий діапазон активності, можуть бути більш сильнодіючими, викликають менше побічних ефектів та легше поглинаються або мають інші корисні фармакологічні властивості.

Способи отримання

У наведених нижче схемах реакцій та тексті, R та R<sub>1</sub>, якщо не зазначено інше, мають значення, вказані вище для формули I. Сполука формули VIII являє собою сполуку формули I, де NRR<sub>1</sub> приєднаний у 5-положенні кільця фурупіридину. Сполука формули IX являє собою сполуку формули 1, де NRR<sub>1</sub> приєднаний у 6-положенні кільця фурупіридину. А представляє N; Е представляє галоген, NO<sub>2</sub> або NHR. Сполуки формули I можна отримати за способами, зазначеними у схемі 1.

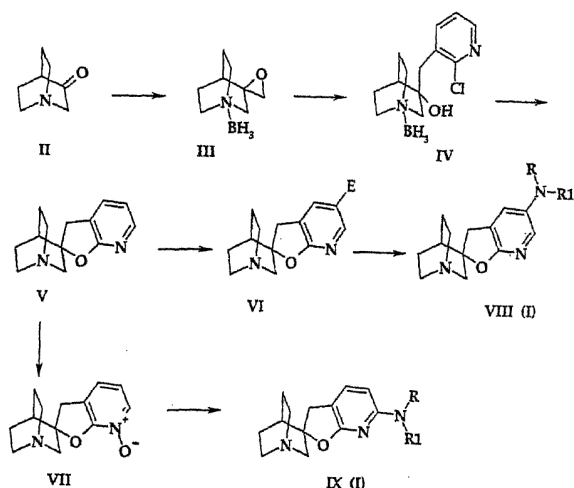


Схема 1

Сполуки формули I, де А представляє NO, можна отримати з сполук формули I, де А представляє N, окисненням пероксидним реагентом у відповідному розчиннику з наступним відновленням оксидів третинних амінів у відповідному розчиннику. Окиснюючі агенти включають пероксид водню, м-хлорпербензойну кислоту, пероцтову кислоту або монопероксифталат магнію. Переважним окисником є м-хлорпербензойна кислота. Відповідні інертні розчинники включають хлороформ, метиленхлорид та 1,2-дихлоретан. Переважним розчинником є дихлорметан. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $66^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $20^{\circ}\text{C}$ . Відновні агенти включають діоксид сірки та трифенілфосфін. Переважним агентом є діоксид сірки. Відповідні інертні розчинники включають воду та спирти. Переважним розчинником є етанол. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули I, де R представляє  $\text{COR}_2$ , можна отримати зі сполук формули I, де R представляє водень, з використанням відповідної методики ацилювання. Типові методики ацилювання включають обробку карбоною кислотою та агентом сполучення, наприклад, дициклогексилкарбодіімідом, у відповідному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, або обробку хлорангідридом або ангідридом карбоною кислоти у присутності основи. Переважним способом є обробка ангідридом карбоною кислоти. Відповідні основи включають триетиламін, 4-(N,N-диметиламіно)піридин або піридин. Переважною основою є піридин. Реакцію звичайно проводять при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $80^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки IX можна отримати зі сполуки VII взаємодією з галогеногенуючим реагентом таким як оксихлорид фосфору, оксибромід фосфору, пентахлорид фосфору або пентабромід фосфору, з наступною взаємодією з аміном в інертному розчиннику. Переважним галогеноуючим реагентом є оксихлорид фосфору. Реакцію галогенування звичайно проводять при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $80^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ . Аміновим компонентом може бути будь-який амін  $\text{HNRR}_1$ , визначений вище. Відповідні інертні розчинники

включають спиртові розчинники, такі як метанол та етанол, а також ароматичні розчинники, такі як бензол, толуол або ксилол. Переважним інертним розчинником є етанол. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $100^{\circ}\text{C}$  до  $170^{\circ}\text{C}$ . Взаємодію з аміном можна полегшити присутністю відповідного металоорганічного каталізатора та основи. Відповідні металоорганічні каталізатори включають комплекси паладію та фосфінів, які можна отримати *in situ* з джерела паладію та відповідного фосфіну. Переважним джерелом паладію є трис(добензиліденацетон)дипаладій(0). Переважним фосфіном є 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил. Відповідні основи включають біс(триметилсиліл)амід літію або трет-бутоксид натрію, переважно, трет-бутоксид натрію. Відповідні інертні розчинники для взаємодії у присутності металоорганічного каталізатора включають тетрагідрофуран, 1,2-диметоксietан або 1,4-діоксан, переважно, 1,2-диметоксietан, і реакцію звичайно проводять при температурі від  $60^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $80^{\circ}\text{C}$  до  $110^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули VIII можна отримати з сполук формули VI, де E представляє  $\text{NHR}$ , відповідною методикою алкілювання. Типові методики алкілювання включають обробку відповідним алкілгалогенідом або сульфонатним ефіром та основою, наприклад, гідридом натрію, у відповідному розчиннику, наприклад, ДМФ, або відновне алкілювання з використанням відповідного ароматичного альдегіду разом з відповідним відновним агентом в інертному розчиннику. Переважним способом є спосіб відновного алкілювання. Відповідні ароматичні альдегіди включають  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{CHO}$ ,  $\text{ArCH}=\text{CHCHO}$  або  $\text{Ar}\equiv\text{CCHO}$ , де m може дорівнювати 0-2 та Ar має вказані вище значення. Відповідні відновні алкілюючі агенти включають борогідрид натрію і ціаноборогідрид натрію. Переважним відновним агентом є борогідрид натрію. Відповідні інертні розчинники включають воду, метанол або етанол. Переважним розчинником є метанол. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $65^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули VIII можна отримати зі сполук формули VI, де E представляє галоген, взаємодією з аміном формули  $\text{RR}_1\text{NH}$  у присутності відповідного металоорганічного каталізатора, основи та розчинника. Відповідні металоорганічні каталізатори включають комплекси паладію та фосфінів, які можна отримати *in situ* з джерела паладію та відповідного фосфіну. Переважним джерелом паладію є трис(добензиліденацетон)дипаладій(0). Переважним фосфіном є 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил. Відповідні основи включають біс(триметилсиліл)амід літію або трет-бутоксид натрію, переважно, трет-бутоксид натрію. Відповідні інертні розчинники включають тетрагідрофуран, 1,2-диметоксietан або 1,4-діоксан. Переважним розчинником є 1,2-диметоксietан. Реакцію звичайно проводять при температурі від  $60^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $80^{\circ}\text{C}$  до  $110^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки VII можна отримати зі сполуки V окисненням пероксидним реагентом у відповідному

розчиннику з наступним відновленням оксидів третинних амінів у відповідному розчиннику. Окиснюючі агенти включають пероксид водню, м-хлорпербензойну кислоту, пероцтову кислоту або монопероксифталат магнію. Переважним окисником є м-хлорпербензойна кислота. Відповідні інертні розчинники включають хлороформ, метиленхлорид та 1,2-дихлоретан. Переважним розчинником є дихлорметан. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $66^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $20^{\circ}\text{C}$ . Відновні агенти включають діоксид сірки та трифенілфосфін. Переважним агентом є діоксид сірки. Відповідні інертні розчинники включають воду та спирти. Переважним розчинником є етанол. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули VI, де E представляє NHR та R представляє алکیلну групу, можна отримати зі сполук формули VI, де E представляє  $\text{NH}_2$ , відповідною методикою алкілювання. Типові методики алкілювання включають обробку відповідним алкілгалогенідом або сульфонатним ефіром та основою, наприклад, гідридом натрію у відповідному розчиннику, наприклад, ДМФ або відновне алкілювання з використанням відповідного альдегіду або кетону разом з відповідним відновним агентом в інертному розчиннику. Переважним способом є відновне алкілювання. Відповідні відновні агенти включають борогідрид натрію та ціаноборогідрид натрію. Переважним відновним агентом є борогідрид натрію. Відповідні інертні розчинники включають воду, метанол або етанол. Переважним розчинником є метанол. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $65^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули VI, де E представляє  $\text{NH}_2$ , можна отримати зі сполук формули VI, де E представляє  $\text{NO}_2$ , відновленням у відповідному розчиннику. Відповідні відновні агенти включають водень у присутності каталізатора, наприклад, 5-10% паладію на вугіллі, оксиду платини або родію на вугіллі. Переважним відновним агентом є водень у присутності 10% паладію на вугіллі. Відповідні інертні розчинники включають воду, метанол або етанол. Переважним розчинником є метанол. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $65^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $15^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки VI, де E представляє  $\text{NO}_2$ , можна отримати зі сполуки V взаємодією з нітруючим агентом у відповідному розчиннику. Переважним нітруючим агентом є азотна кислота; переважним розчинником є сірчана кислота. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $50^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули VI, де E представляє галоген, можна отримати зі сполуки V взаємодією з галогенуючим агентом у відповідному розчиннику, наприклад, бромом в оцтовій кислоті. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $110^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $60^{\circ}\text{C}$  до  $110^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки V можна отримати циклізацією сполуки IV у присутності основи в інертному розчиннику з наступним зняттям захисту у циклізованій сполуці з використанням кислоти у відповідному розчиннику. Відповідні основи включають гідрид на-

трію, амід натрію, гідрид калію, трет-амілат калію, трет-бутоксид калію та біс(триметилсиліл)амід калію. Переважною основою є гідрид натрію. Відповідні інертні розчинники включають N,N-диметилформамід, N-метилпіролідін-2-он, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан, та диметил-сульфоксид. Переважним інертним розчинником є N,N-диметилформамід. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $66^{\circ}\text{C}$ .

Відповідні кислоти для зняття захисту у циклізованій сполуці включають мінеральні, органічні кислоти та кислоти Льюїса, наприклад, хлористоводневу та бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, трифторметансульфову кислоту, метансульфову кислоту та ефірат трифториду бору. Переважною кислотою є бромистоводнева кислота. Відповідні розчинники включають ацетон, бутанон, етанон та пінаколон. Переважним розчинником є ацетон. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ . У альтернативному випадку зняття захисту можна проводити нагріванням комплексу борану у спиртових розчинниках. Переважним способом є кип'ятіння зі зворотним холодильником комплексу у розчині етанолі.

Сполуки IV можна отримати зі сполуки III з використанням літєвої основи та агента переносу протонів у інертному розчиннику. Відповідні основи літію включають діізопропіламід літію, н-бутиллітій, втор-бутиллітій, трет-бутиллітій та феніллітій. Переважною літєвою основою є феніллітій. Відповідні агенти переносу протонів включають (стерично) утруднені вторинні аміни, такі як діізопропіламін та 2,2,6,6-тетраметилпіперидин. Переважним агентом переносу протонів є діізопропіламін. Відповідні інертні розчинники включають діетиловий простий ефір, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Переважним інертним розчинником є тетрагідрофуран. Реакцію звичайно проводять при температурі від  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $-25^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки III можна отримати взаємодією сполуки II з аніоном реагенту, добре відомого у даній області для отримання оксиранів з кетонів (див., наприклад, реакції, зазначені у J. March, "Advanced Organic Chemistry" (1992) 4<sup>th</sup> Edition, pages 974-975) із наступною взаємодією з бораном ( $\text{BH}_3$  або  $\text{B}_2\text{H}_6$ ) в інертному розчиннику, переважно, бораном у тетрагідрофурані. Відповідні інертні розчинники включають діетиловий простий ефір, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Переважним інертним розчинником є тетрагідрофуран. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $66^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $20^{\circ}\text{C}$ . Відповідні епоксидуючі агенти включають йодид триметилсульфоксонію, йодид триметилсульфонію та діазометан. Переважним агентом є йодид триметилсульфоксонію. Відповідні інертні розчинники включають диполарні апротонні розчинники. Переважним розчинником є диметилсульфоксид. Взаємодію звичайно проводять при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно, від  $50^{\circ}\text{C}$  до  $75^{\circ}\text{C}$ .

Коли необхідно, гідрокси, аміно або інші реакційноздатні групи можна захистити з використанням захисної групи, як описано у стандартній мо-

норафії "Protecting groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> Edition (1991) by Greene and Wilts.

Вищеописані реакції, якщо не зазначено інше, звичайно проводять при тиску від однієї до трьох атмосфер, переважно, при тиску навколишнього середовища (приблизно, одна атмосфера). Якщо не зазначено інше, вищеописані реакції проводять в інертній атмосфері, переважно, в атмосфері азоту.

Сполуки винаходу та проміжні продукти можна виділити з їх реакційних сумішей стандартними способами.

Кислотно-адитивні солі сполук формули I, які можуть бути вказані, включають солі мінеральних кислот, наприклад, гідрохлоридні та гідробромідні солі, та солі, утворені органічними кислотами, такі як форміатна, ацетатна, малеатна, бензоатна, тартратна та фумаратна солі.

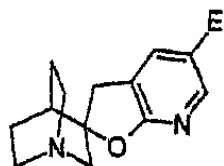
Кислотно-адитивні солі сполук формули I можна отримати взаємодією вільної основи або її солі, енантіомера або захищеного похідного з одним або декількома еквівалентами відповідної кислоти. Взаємодію можна проводити у розчиннику або середовищі, в якому сіль нерозчинна, або у розчиннику, у якому сіль розчинна, наприклад, воді, діоксані, етанолі, тетрагідрофурані або діетиловому ефірі, або суміші розчинників, які можна видалити у вакуумі або сушінням виморожуванням. Реакція може бути метатезисним процесом або її можна проводити на іонообмінній смолі.

Сполуки формули I існують у таутомерних або енантіомерних формах, усі з яких включені в обсяг винаходу. Різні оптичні ізомери можна виділити поділом рацемічної суміші сполук з використанням звичайних методик, наприклад, фракційної кристалізації або хіральної ВЕЖХ. У альтернативному випадку, індивідуальні енантіомери можна отримати взаємодією відповідних оптично активних вихідних матеріалів в умовах реакції, які не викликають рацемізацію.

Проміжні продукти

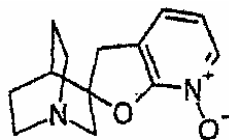
Наступний аспект винаходу відноситься до нових проміжних продуктів. Особливий інтерес серед цих нових проміжних продуктів представляють сполуки формули VI та VII на схемі I. Ці проміжні продукти можна використовувати для синтезу сполук формули I, але їх використання не обмежується синтезом зазначених сполук. Формули для цих сполук подані нижче:

Сполуки формули VI



VI

де E представляє NO<sub>2</sub>, NHR або галоген; та сполуки формули VII



VII

Проміжні сполуки також існують у енантіомерних формах і можуть бути використані у вигляді очищених енантіомерів, рацематів або сумішей.

Використання сполук VI та VII як проміжних продуктів у синтезі ліганду для нікотинових рецепторів ацетилхоліну є іншим аспектом винаходу.

Фармацевтичні композиції

Наступний аспект винаходу відноситься до фармацевтичної композиції для лікування або профілактики стану або порушення, приклади яких наводяться нижче, що є результатом дисфункції нейротрансмісії нікотинового рецептора ацетилхоліну у ссавця, переважно, людини, яка містить кількість сполуки формули I, її енантіомера та її фармацевтично прийнятної солі, ефективну для лікування або профілактики такого порушення або стану, і інертний фармацевтично прийнятний носій.

Для вищевказаних застосувань введена доза, буде, звичайно, змінюватися в залежності від використовуваної сполуки, способу введення та необхідного лікування. Однак, загалом, задовільні результати будуть отримані, коли сполуки винаходу вводять при добовій дозі від 0,1мг до 20мг на кг маси тіла ссавця, переважно, даної у вигляді розділених доз від 1 до 4 разів у день або у формі тривалим вивільненням (продовженою дією). Для людини загальна добова доза знаходиться у діапазоні від 5мг до 1400мг, більш переважно, від 10мг до 100мг, і одинична дозована форма, яка підходить для перорального введення, включає від 2мг до 1400мг сполуки, змішаної з твердим або рідким фармацевтичним носієм або розріджувачем.

Сполуки формули I або її енантіомер або її фармацевтично прийнятні солі можна використовувати так або у формі відповідних лікарських препаратів для ентерального, парентерального, перорального, ректального або назального введення. У відповідності з наступним аспектом винаходу, пропонується фармацевтична композиція, переважно, яка містить менше, ніж 80%, і, більш переважно, менше, ніж 50% мас. сполуки винаходу, у суміші з інертним фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Прикладами відповідних розріджувачів та носіїв є:

- для таблеток та драже; лактоза, крохмаль, тальк, стеаринова кислота; для капсул: винна кислота або лактоза;
- для ін'єкційних розчинів: вода, спирти, гліцерин, рослинні олії; для супозиторіїв: природні або гідрогенізовані жири або воски.

Пропонується також спосіб отримання такої фармацевтичної композиції, яка включає змішування інгредієнтів одночасно або послідовно.

Застосування

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки за даним винаходом або її енантіомера та



її фармацевтично прийнятної солі при виготовленні лікарського препарату для лікування або профілактики одного з нижчеказаних захворювань або станів; і спосіб лікування або профілактики одного з нижчеказаних захворювань або станів, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її енантіомера, та її фармацевтично прийнятної солі пацієнту.

Сполуки за даним винаходом є агоністами нікотинових рецепторів ацетилхоліну. Не обмежуючись теорією, вважають, що агоністи nAChR (нікотинового рецептора ацетилхоліну) підтипу  $\alpha 7$  повинні бути корисними для лікування або профілактики психотичних порушень та порушень інтелектуальних здатностей, і мають переваги у порівнянні зі сполуками, які є або також є агоністами nAChR підтипу  $\alpha 4$ . Отже, сполуки, що є селективними для підтипу  $\alpha 7$  nAChR, є переважними. Сполуки винаходу є селективними для підтипу  $\alpha 7$  nAChR. Як фармацевтичні засоби сполуки винаходу призначаються, зокрема, для лікування або профілактики психотичних порушень і порушень інтелектуальних здатностей. Приклади психотичних порушень включають шизофренію, манію або маніакальну депресію та тривожні стани. Приклади порушень інтелектуальних здатностей включають хворобу Альцгеймера, дефіцит здатності навчання, дефіцит пізнавальних здатностей, дефіцит уваги, втрату пам'яті, деменцію Lewy Body та дефіцит уваги, який характеризується гіперактивністю. Сполуки винаходу можуть бути також корисними як анагетика при лікуванні болю (включаючи хронічний біль) та для лікування або профілактики хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Туретта та нейродегенеративних порушень, при яких відбувається втрата холінергічних синапсів. Сполуки винаходу можуть бути додатково показані для лікування або профілактики розладу нормального циркадного ритму, для використання в індукуванні припинення паління та для лікування або профілактики ніотинової залежності (включаючи залежність, яка є результатом впливу продуктів, які містять нікотин).

Вважається також, що сполуки за винаходом корисні для лікування та профілактики неспецифічного виразкового коліту.

#### Фармакологія

Фармакологічну активність сполук винаходу можна виміряти у досліджах, зазначених нижче:

Дослід А - Аналіз на афінність до підтипу  $\alpha 7$  nAChR

Зв'язування  $^{125}$ I- $\alpha$ -бунгаротоксину (BTX) з мембранами гіпокампа пацюків. Гіпокампи пацюків гомогенізували у 20 об'ємах холодного буфера для гомогенізації (НВ: концентрації компонентів (mM) : трис (гідроксиметил) амінометан 50; MgCl<sub>2</sub> 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7,4). Гомогенат центрифугували протягом 5 хвилин при 1000g, супернатант зберігали, та осад після центрифугування знову екстрагували. Об'єднані супернатанти центрифугували протягом 20 хвилин при 12000g, промивали та повторно суспендували у НВ. Мембрани (30-80мкг) інкубували з 5нМ [ $^{125}$ I]- $\alpha$ -BTX, 1мг/мл АБС (альбумін бичачої сироватки), випробуваним лікарським засобом і або 2м CaCl<sub>2</sub>, або 0,5мМ EGTA [біс-( $\beta$ -

аміноетиловий ефір) етиленгліколю] протягом 2 годин при 21°C і потім фільтрували та промивали 4 рази на фільтрах Ватману зі скляних волокон (товщина С) з використанням збірника клітин Бранделя. Попередня обробка фільтрів протягом 3 годин 1% розчином (АБС/0,01% PEI (поліетиленімін)) у воді була критичною для низьких контролів фільтрів (0,07% загальної кількості у хвилину). Неспецифічне зв'язування описували 100мкМ (-)-нікотинном, і специфічне зв'язування у типовому випадку було 75%.

Дослід В - Аналіз на афінність до підтипу  $\alpha 4$  nAChR

Зв'язування [ $^3$ H]-(-)-нікотину. З використанням процедури, модифікованої за Martino-Barrows та Kellar (Mol. Pharm (1987) 31:169-174), головний мозок (кору та гіпокамп) пацюків гомогенізували, як в аналізі зв'язування [ $^{125}$ I]- $\alpha$ -BTX, центрифугували протягом 20 хвилин при 12000g, промивали два рази і потім повторно суспендували у НВ, яка містить 100мкМ діізопропілфторфосфату. Через 20 хвилин при 4°C мембрани (приблизно, 0,5мг) інкубували з 3нМ [ $^3$ H]-(-)-нікотинном, випробуваним лікарським засобом, 1мкМ атропіну та або 2мМ CaCl<sub>2</sub>, або 0,5мМ EGTA протягом 1 години при 4°C та потім фільтрували через фільтри Ватману зі скляних волокон (товщина С) (попередньо оброблені протягом 1 години 0,5% PEI) з використанням збірника клітин Бранделя. Неспецифічне зв'язування описували 100мкМ карбахолом та специфічне зв'язування у типовому випадку було 84%.

Аналіз даних зв'язування для дослідів А та В

Розміри IC<sub>50</sub> та псевдокоефіцієнти Хілла (n<sub>H</sub>) обчислювали з використанням програми ALLFIT нелінійної апроксимації кривої (DeLean A, Munson P.J. and Rodbard D. (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102). Криві насичення були апроксимовані для односторонньої моделі з використанням програми ENZFITTER нелінійної регресії (Leatherbarrow, R.J. (1987)), що давало розміри K<sub>D</sub> 1,67 та 1,70нМ для лігандів  $^{125}$ I- $\alpha$ -BTX та [ $^3$ H]-(-)-нікотину, відповідно. Розміри K<sub>i</sub> обчислювали з використанням загального рівняння Cheng-Prusoff:

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([\text{ліганд}]/[K_D])^{n_H})^{1/n_H})$$

де величину n=1 використовували кожен раз, коли n<sub>H</sub><1,5, і величину n=2 використовували, коли n<sub>H</sub>≥1,5. Зразки аналізували у трьох повторностях, вони розрізнялися у типовому випадку на ±5%. Величини K<sub>i</sub> визначали з використанням 6 або більше концентрацій лікарського засобу. Сполуки винаходу є сполуками з афінностями зв'язування (K<sub>i</sub>) менше, ніж 1000нМ, або у досліді А, або у досліді В, що вказує на те, що вони, як і очікувалося, мають корисну терапевтичну активність.

#### Приклади

Комерційні реагенти використовували без додаткового очищення. Мас-спектри реєстрували з використанням мас-спектрометра або Hewlett Packard 5988A або MicroMass Quattro-1 та представляли у вигляді m/z для вихідного молекулярного іона з його відносною інтенсивністю. Кімнатна температура відноситься до 20-25°C.

Наступні приклади є переважними необмежуваними прикладами, які втілюють переважні аспекти винаходу.

Отримання 1

Комплекс спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-оксиран]-N-боран (сполука III)

Суміш йодиду триметилсульфоксонію (16,10г, 73,2ммоль) та дисперсії гідриду натрію (60% в олії, 3,00г, 75,0ммоль) у безводному диметилсульфоксиді перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Потім хінуклідін-3-он (II) (7,05г, 56,3ммоль) додають у вигляді твердих порцій, і суміш, що утворилася, перемішують при 65-70°C в атмосфері азоту протягом 1 години. Реакційну суміш прохолоджують, додають воду (200мл) і розчин, що утворився, екстрагують хлороформом (3x200мл). Екстракти у хлороформі об'єднують і обернено екстрагують водою (4x200мл). Шар хлороформу потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та упарюють при зниженому тиску з отриманням спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-оксирану] (6,51г, 46,8ммоль, 83%) у вигляді прозорої, безбарвної рідини. До перемішувального розчину спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-оксирану] (5,3г, 38,1ммоль) у безводному тетрагідрофурані (100мл) при 0°C додають по краплях розчин борану у тетрагідрофурані (1,0М, 38,1мл, 38,1ммоль) і розчин, що утворився, перемішують при 0°C в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші обережно добавляють розсіл (100мл) та водну суміш, що утворилася, екстрагують етилацетатом (2x100мл).

Органічні екстракти об'єднують, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та упарюють при зниженому тиску з отриманням вищевказаної сполуки (III) (4,3г, 28,1ммоль, 74%) у вигляді білої твердої речовини: МС з електророзпиленням 152 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$  15).

#### Отримання 2

Комплекс 3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октан-N-боран (сполука IV)

Розчин феніллітію (1,8М у суміші циклогексан/ефір [7:3], 167мл, 0,3моль, 3еквів.) додають за допомогою канюлі до безводного тетрагідрофурану (350мл) при -60°C в атмосфері азоту. Потім по краплях додають діізопропіламін (0,7мл, 5ммоль) з наступним додаванням по краплях 2-хлорпіридину (28,4мл, 0,3моль, 3еквів.) протягом десятих хвилин. Розчин, що утворився, перемішують при -40°C в атмосфері азоту протягом 1,5 години. Розчин потім прохолоджують до -60°C і по краплях додають розчин комплексу спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-оксиран]-N-боран (15,3г, 0,1моль) у тетрагідрофурані (75мл). Реакційну суміш, що утворилася, потім перемішують при -40°C в атмосфері азоту. Через 3 години повільно додають насичений розчин бікарбонату натрію (150мл), потім воду (400мл), і водній суміші, що утворилася, дають можливість нагрітисся до кімнатної температури. Шари розділяють, і водну фазу екстрагують етилацетатом (3x100мл). Органічні шари об'єднують, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та упарюють при зниженому тиску. Колоночна хроматографія з використанням силікагелю та елюювання сумішшю етилацетат/гексани [3:2] дає вищевказану сполуку IV у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (17,5г, 65,6ммоль, 66%): МС з електророзпиленням 269 ( $[\text{M}]^+$  с  $^{37}\text{Cl}$ , 10), 267 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$  с  $^{35}\text{Cl}$ , 26).

#### Отримання 3

Спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуру[2,3-b]піридин] (сполука V)

Комплекс 3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октан-N-боран (17,4г, 65,3ммоль) розчиняють у безводному N,N-диметилформаміді (500мл), утворений розчин охолоджують до 0°C в атмосфері азоту та по порціях додають дисперсію гідриду натрію (60% в олії, 6,55г, 163ммоль, 2,5еквів.). Розчин, що утворився, перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Потім при 0°C додають насичений розчин хлориду амонію (50мл), потім крижану воду (500мл), і водну суміш, що утворилася, екстрагують хлороформом (4x125мл). Органічні екстракти об'єднують, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та упарюють при зниженому тиску з отриманням жовтогарбкої твердої речовини. Очищення за допомогою короткої колонки з силікагелем із елююванням сумішшю хлороформ/ацетон [від 95:5 до 85:15] з наступним перемішуванням у гексані (100мл) та фільтруванням дають у вигляді жовтої твердої речовини (12,7г, 55,2ммоль, 84%) комплекс спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуру[1,3-b]піридин]-N-боран, МС з електророзпиленням 231 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 65).

Комплекс спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуру-[2,3-b]піридин]-N-боран (12,2г, 53ммоль) розчиняють у 150мл ацетону, розчин охолоджують до 0°C та додають водний розчин  $\text{HBr}$  (24°); 50мл). Розчин, що утворився, перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і водний залишок обробляють насиченим водним розчином карбонату натрію (50мл). Розчин підлугують до  $\text{pH} > 10$  з використанням твердого карбонату натрію, і розчин, що утворився, екстрагують хлороформом (3x100мл). Органічні екстракти об'єднують, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та упарюють при зниженому тиску з отриманням вищевказаної сполуки VI (11,2г, 51,8ммоль, 98%, загальний вихід 54%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини: МС з електророзпиленням 217 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 72).

Зазначену у заголовку сполуку розділяють на її (R)- та (S)-енантіомери одним з наступних способів:

Спосіб А - 250мг зазначеної у заголовку сполуки розділяють хіральною ВЕЖХ з використанням колонки 2см x 25см CHIRALCEL-OD на системі для препаративної хроматографії Waters Delta Prep. 3000 з елююванням сумішшю 2,2,4-триметилпентан/етанол (від 92:8 до 9:1) при швидкості потоку 20-мл/хв. Це дає 111мг (S)-енантіомера ( $[\alpha]^{23} = +59,7$  (с=1, метанол)) та 90мг (R)-енантіомера ( $[\alpha]^{23} = -63,9$  (с=1, метанол)).

Спосіб В - 1г (4,62ммоль) зазначеної у заголовку сполуки обробляють L-(+)-винною кислотою (694мг; 4,62ммоль) у 15% водному етанолі (10мл) та перекристалізують три рази з отриманням L-(+)-тарtrate (S)-енантіомера (650мг; 1,77ммоль;  $[\alpha]^{23} = +57,7$  (с=2,  $\text{H}_2\text{O}$ )). Фільтрати концентрують при зниженому тиску і водний залишок підлугують до  $\text{pH} > 10$  з використанням твердого карбонату натрію. Суміш, що утворилася, екстрагують хло-

роформом (3x25мл) та об'єднані екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та упарюють при зниженому тиску. Залишок (650мг; 3ммоль) обробляють D-(-)-винною кислотою (452мг; 3ммоль) та перекристалізують, як описано вище, з отриманням D-(-)-тартрата(R)-енантіомера (775мг; 2,11ммоль;  $[\alpha]^{23} = -58,2^\circ$  ( $c=2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )).

#### Отримання 4

(R)-(-)-5'-нітроспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин

(сполука VI,  $\text{E}=\text{NO}_2$ )

(R)-(-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин (3,03г, 14ммоль) розчиняють у концентрованій сірчаній кислоті (7мл) при 0-5°C, протягом 10 хвилин додають азотну кислоту, яка димить, (3,3мл, 70,2ммоль), суміш перемішують протягом 1 години та нагрівають при 65-70°C протягом 24 годин, прохолоджують, виливають у лід (200г), додають 300мл води, підлугують до pH 10 твердим карбонатом калію, перемішують протягом 1 години, фільтрують та сушать з отриманням твердого зазначеної у заголовку сполуки (3,6г, 13,8ммоль, 98%): МС з електророзпиленням 262  $[\text{MH}]^+$  (100).

#### Отримання 5

(R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[1,3-b]піридин

(сполука VI,  $\text{E}=\text{NH}_2$ )

Суміш енантіомера (R)-(-)-5'-нітроспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину (3,8г, 13,3ммоль), та 10% паладію на вугіллі (48% вологість, 270г) у метанолі (90мл) гідрують протягом 1 години при тиску водню 344кПа (50 фунтів на кв. дюйм). Каталізатор відокремлюють фільтруванням через шар целіту, і розчинник випарюють при зниженому тиску; залишок очищають, флеш-хроматографією (елюювання сумішшю, що містить аміак-хлороформ/метанол, від 95:5 до 85:15) з отриманням зазначеної у заголовку сполуки (2,5г, 10,8ммоль, 81%): МС з електророзпиленням ( $m/z$ , відносна інтенсивність) 232  $[\text{MH}]^+$  (100).

#### Отримання 6

(R)-(-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин-N-оксид]

(сполуки VII)

Розчин 2,03г (9,38ммоль) (R)-(-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину у 100мл метиленхлориду охолоджують на крижаній бані, і до нього додають по частинах 6,90г (22,8ммоль) 57-86% м-хлорпербензойної кислоти протягом 5 хвилин. Реакційну суміш дають можливість нагрітися поступово до температури навколишнього середовища та перемішують протягом усього 24 годин. Розчинник видаляють у вакуумі і твердий залишок розчиняють у 100мл абсолютного етанолу, охолоджують на крижаній бані і через розчин барботують діоксид сірки доти, доки розчин не стане мутним. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин, потім розчинник видаляють у вакуумі. Твердий залишок розчиняють у 150мл суміші 9:1 хлороформу та метанолу, потім екстрагують 50мл 10% водного гідроксиду натрію. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, концентрують у вакуумі і флеш-хроматографують за допомогою нейтрального

силікагелю з використанням суміші 9:1 хлороформу та 2,0М аміаку у метанолі як елюенті з отриманням 1,30г (60%) зазначеної у заголовку сполуки після кристалізації з суміші етилацетат/гексан (1:1):  $[\alpha]^{23} = -56,82^\circ$  ( $c=1,09$ ,  $\text{EtOH}$ ), МС з електророзпиленням 233  $[\text{MH}]^+$  (100).

#### Отримання 7A

5'-бромспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

(сполука VI,  $\text{E}=\text{Br}$ )

Розчин спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] (100мг, 0,462ммоль) та ацетату натрію (410мг, 5ммоль) у 50% водній оцтовій кислоті (4мл) нагрівають до 60°C. Через шприц протягом 10 хвилин додають бром (0,100мл, 1,94ммоль), і розчин потім нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміші дають можливість охолонути до температури навколишнього середовища, підлугують до pH>10 карбонатом натрію та екстрагують хлороформом (3x15мл). Об'єднані екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та упарюють при зниженому тиску з отриманням зазначеної у заголовку сполуки (110мг, 0,37ммоль, 81%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини: МС з електророзпиленням 295  $[\text{MH}]^+$  с  $^{79}\text{Br}$ , 100, 297  $[\text{MH}]^+$  с  $^{81}\text{Br}$ , 98).

#### Отримання 7B

(R)-(-)-5'-бромспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

(сполука VI,  $\text{E}=\text{Br}$ )

#### Енантіомер

(R)-(-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин] (1,95г, 9ммоль) обробляють таким самим чином, як описано в отриманні 7A, з отриманням зазначеної у заголовку сполуки (1,77г, 6ммоль, 67%)  $[\alpha]^{23} = -45,5^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{MeOH}$ )).

#### Приклад 1

(R)-(-)-5'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Сферичні частинки натрію блотують досуху від уайт-спириту, зважують (100мг, 4,3ммоль) і поступово додають до 2мл безводного метанолу при перемішуванні в атмосфері азоту при 0°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 25 хвилин, причому за цей час припиняється енергійне виділення пухирців і майже уся тверда частина розчиняється. Додають 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин] (230мг, 1,0ммоль) і бензальдегід (0,23мл, 1,0ммоль), крижану баню видаляють та додають додаткові 2мл безводного метанолу. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом двох днів, потім нагрівають до 50°C протягом 2 годин. Додають борогідрид натрію (106мг, 2,8ммоль), і реакційну суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Після охолодження до температури навколишнього середовища метанол видаляють у вакуумі і залишок розподіляють між 8мл хлороформу та 2мл води. Водний шар екстрагують ще два рази 8мл хлороформу, і органічні шари об'єднують і сушать над сульфатом магнію. Хлороформ випарюють у вакуумі, і сирий продукт очищають на флеш-колонці з діоксидом кремнію з використанням градієнту 0-10% розчин аміаку у метано-

лі/хлороформ, отримуючи 0,25г (77%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку: МС з електророзпиленням 322  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 2

(R)-(-)-5'-N-(2-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 115мг (0,5ммоль) 5'-аміно-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 0,114мл (1,2ммоль) 2-піридинкарбоксальдегіду з отриманням 84мг зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку (52%): МС з електророзпиленням 323  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 3

(R)-(-)-5'-N-[3-піридилметил]аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 115мг (0,5ммоль) 5'-аміно-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 3-піридинкарбоксальдегіду з отриманням 81мг (50%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку: МС з електророзпиленням 323  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 4

(R)-(-)-5'-N-(4-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 115мг (0,5ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 4-піридинкарбоксальдегіду з отриманням 84мг (52%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтого порошку: МС з електророзпиленням 323  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 5

(R)-(-)-5'-N-(2-фуранілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 2-фуральдегіду (43мл, 0,52ммоль) з отриманням 30мг зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темно-жовтого напівтвердої речовини: МС з електророзпиленням 312  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 6

(R)-(-)-5'-N-(3-фуранілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 3-фуральдегіду з отриманням 25мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 312  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 7

(R)-(-)-5'-N-[2-тієнілметил]аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують

процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 2-тіофенкарбоксальдегіду з отриманням 9мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 328  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 8

(R)-(-)-5'-N-[4-метоксифенілметил]аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 4-метоксифеніальдегіду з отриманням 18мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 352  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 9

(R)-(-)-5'-N-(4-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 4-хлорбензальдегіду з отриманням 62мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 356  $[\text{Mn}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$  358.

#### Приклад 10

(R)-(-)-5'-N-(4-метилфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 4-толуальдегіду з отриманням 6мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 336  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 11

(R)-(-)-5'-N-(3,4-дихлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 3,4-дихлорбензальдегіду з отриманням 19мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 390  $[\text{Mn}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$  392,  $^{37}\text{Cl}_2$  394.

#### Приклад 12

(R)-(-)-5'-N-(2-імідазолілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) 5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 2-імідазолкарбоксальдегіду з отриманням 57мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 312  $[\text{Mn}]^+$ , 100).

#### Приклад 13

(R)-(-)-5'-N-ацетил-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Оцтовий ангідрид (25мкл, 0,26ммоль) додають до розчину (R)-(-)-5'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] (50мг, 0,22ммоль) у 1мл безводного піридину в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівають при 95°C на масляній бані, потім прохолоджують до температури навколишнього середовища та виливають у насичений карбонат натрію. Продукт екстрагують чотирма порціями хлороформу. Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію та упарюють у вакуумі. Сирий продукт пропускають через Supelco Visiprep з використанням хлороформу і потім з використанням градієнту 5-15% розчин аміаку у метанолі/хлороформ. Розчинники видаляють у вакуумі, і очищений продукт розчиняють у метанолі та підкислюють 0,9мл 1,0М хлориду водню в ефірі з отриманням 59мг (61%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої напівтвердої речовини: МС з електророзпиленням 364 ( $[M]^{+}$ , 100).

#### Приклад 14

(R)-(-)-5'-N-метил-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

В атмосфері азоту ціаноборогідрид натрію (39мг, 0,62ммоль) додають до розчину 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 165мкл (2,2ммоль) 37% водного формальдегіду у 1мл деіонізованої води, доведеної до рН 3 з використанням концентрованої хлористоводневої кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі, додають кислоту для доведення рН, кожний раз, коли його значення підвищується вище 6. Через 1 годину реакційну суміш виливають у насичений карбонат натрію, і суміш екстрагують чотирма порціями хлороформу. Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію та упарюють у вакуумі. Залишок пропускають через Supelco Visiprep з використанням градієнту 5-15% розчин аміаку у метанолі/хлороформ. Розчинники видаляють у вакуумі та залишок розчиняють у метанолі та підкислюють 0,9мл 1,0М хлориду водню в ефірі. Видалення розчинника у вакуумі дає 64мг (98%) солі з HCl зазначеної у заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтого напівтвердої речовини: МС з електророзпиленням 336 ( $[M]^{+}$ , 100).

#### Приклад 15

(R)-(-)-5'-N-(3-піридиламіно)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

У запаяній трубці високого тиску в атмосфері азоту, (R)-(-)-5'-бромспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин] (105,1мг, 0,36ммоль), 3-амінопіридин (69мг, 0,73ммоль), трис(добензилідінацетон)дипаладій(0) (21мг, 0,023ммоль), рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (34мг, 0,055ммоль), трет-бутоксид натрію (0,105г, 1,09ммоль) та 1,2-диметоксидетан (5мл) нагрівають та перемішують при 100°C. Через 3 дні розчину дають можливість охолонути і розподіляють між водою та хлороформом. Шар хлороформу потім сушать додаванням сульфату магнію і фільтрують через картридж для екстракції твердої фази, яка

містить 5г діоксиду кремнію. Сирий продукт елюють з картриджа сумішшю 1:1 (об./об.) розчину аміаку у метанолі/хлороформ; розчин, що утворився, упарюють. Залишок очищають ВЕЖХ з зверненою фазою на колонку з C-18 і використанням градієнту 0-50% ацетонітрил та 0,1% водна трифтороцтова кислота як елюент. Фракції, які містять продукт, упарюють, і продукт розчиняють у невеликому об'ємі метанолу (приблизно, 5мл) і додають надлишковий хлорид водню (1М розчин в ефірі, приблизно 5мл). Розчин знову упарюють з отриманням зазначеної у заголовку сполуки (54мг, 0,13ммоль) у вигляді гідрохлоридної солі: МС з електророзпиленням 309 ( $[M]^{+}$ , 100);  $[\alpha]_{589\text{nm}} = -42,0$  (c=0,1, MeOH).

#### Приклад 16

(R)-(-)-6'-N-(фенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

(R)-(-)-спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин-N-оксид] (VII) [970мг (4,20ммоль)] розчиняють у 10мл оксихлориду фосфору при перемішуванні на крижаній бані. Суспензію потім нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником і перемішують протягом 5 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш виливають на 100г льоду, розбавляють 100мл води, підлюговують карбонатом калію та екстрагують хлороформом (3x50мл). Об'єднаний органічний екстракт сушать над безводним сульфатом магнію, концентрують у вакуумі і флеш-хроматографують за допомогою нейтрального силікагелю з використанням суміші 95:5 хлороформу та 2,0н аміаку у метанолі з отриманням 700мг (R)-(-)-6-хлорспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Розчин 85мг (0,34ммоль) хлориду у 3,0мл бензиламіну нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 23 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища розчин флеш-хроматографують за допомогою нейтрального силікагелю з використанням суміші 9:1 хлороформу та 2,0н аміаку у метанолі з отриманням 22мг (20%) зазначеної у заголовку сполуки, МС з електророзпиленням 322 ( $[M]^{+}$ , 100).

#### Приклад 17

(R)-(-)-5'-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 3-тієнкарбоксальдегіду з отриманням 61мг (85%) зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 328 ( $[M]^{+}$ , 100).

#### Приклад 18

(R)-(-)-5'-N-(2-фенілетил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-

азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]-піридину] та фенолацетальдегіду з отриманням 31мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 336 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 19

(R)-(-)-5'-N-(3-фенілпропіл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]-піридину] та 3-фенілпропіональдегіду з отриманням 42мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 350 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 20

(R)-(-)-5'-N-(хінолін-3-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]-піридину] та 3-хінолінкарбоксальдегіду з отриманням 47мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 373 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 21

(R)-(-)-5'-N-(хінолін-4-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]-піридину] та 4-хінолінкарбоксальдегіду з отриманням 3мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 373 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 22

(R)-(-)-5'-N-(1,4-бензодіоксан-6-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]-піридину] та 1,4-бензодіоксан-6-ілкарбоксальдегіду з отриманням 31мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 380 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 23

(R)-(-)-N-(імідазол-4-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]-піридину] та 4(5)-імідазолкарбоксальдегіду з отриманням 1мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 312 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 24

(R)-(-)-5'-N-(транс-3-піридинілпроп-2-еніл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-

азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]-піридину] та коричневого альдегіду з отриманням 43мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 348 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 25

(R)-(-)-5'-N-(тіазол-2-ілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 1, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 2-тіазолкарбоксальдегіду з отриманням 13мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 329 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 26

(R)-(-)-5'-N-(3-метилфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Тетрахлорид титану (0,5мл 1,0М розчину у ди-хлорметані) додають до розчину 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину], 0,066мл (0,4ммоль) триетиламіну та 0,026мл (0,22ммоль) м-толуальдегіду у 2мл хлороформи в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 16 годин додають розчин 0,65ммоль ціаноборогідриду натрію у 0,55мл метанолу; розчин, що утворився, перемішують протягом 20хв., потім виливають у 20мл водного карбонату натрію та екстрагують хлороформом (4x10мл). Об'єднаний органічний екстракт сушать над сульфатом магнію, концентрують у вакуумі та флеш-хроматографують за допомогою нейтрального силкагелю з використанням градієнту 0-15% розчин аміаку у метанолі/хлороформ з отриманням 60мг (81%) зазначеної у заголовку сполуки, МС з електророзпиленням 336 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 27

(R)-(-)-5'-N-(2-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 26, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 2-хлорбензальдегіду з отриманням 63мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 356 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 28

(R)-(-)-5'-N-(3-хлорфенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 26, з 50мг (0,22ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридину] та 2-хлорбензальдегіду з отриманням 50мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 356 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 29

(R)-(-)-5'-N-(3-фенілпропіл)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фууро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 26, з

400мг (1,76ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]-піридину] та 3-фенілпропаргілового альдегіду з отриманням 212мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 346 ([МН]<sup>+</sup>, 100;

Приклад 30

(R)-(-)-5'-N-(3-

гідроксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло-  
[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 26, з 250мг (1,10ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] та 3-гідроксибензальдегіду з отриманням 117мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 338 ([МН]<sup>+</sup> 100).

Приклад 31

(R)-(-)-5'-N-(4-

гідроксифенілметил)аміноспіро[1-азабіцикло-  
[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 26, з 250мг (1,10ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] та 4-гідроксибензальдегіду з отриманням 31мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 338 ([МН]<sup>+</sup> 100).

Приклад 32

(R)-(-)-5'-N-[транс-3-(4-піридиніл)проп-2-еніл]аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 26, з 250мг (1,10ммоль) (R)-(-)-5'-аміноспіро-[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] та транс-3-піридилпропеналю з отриманням 77мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 349 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 33

(R)-(-)-5'-N-ацетил-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло-[2.2.2]октан-

3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 13, з 100мг (R)-(-)-5'-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] та оцтового ангідриду з отриманням 25мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 370 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 34

(R)-(-)-5'-N-метил-N-(4-

піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло-  
[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 14, з 100мг (R)-(-)-5'-N-(4-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] та 37% водного формальдегіду з отриманням 26мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 337 ([МН]<sup>+</sup>, 100).

Приклад 35

(R)-(-)-5'-N-метил-N-(3-

піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло-  
[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 14, з 200мг (R)-(-)-5'-N-(3-піридилметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] та 37% водного формальдегіду з отриманням 190мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 337 ([МН]<sup>+</sup> 100).

Приклад 36

(R)-(-)-5'-N-(2-гідроксіетил)-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридин]

Зазначену у заголовку сполуку отримують процедурою, яка використана у прикладі 14, з 100мг (R)-(-)-5'-N-(3-тієнілметил)аміноспіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,2'-(3'H)-фуоро[2,3-b]піридину] та гліоксалю з отриманням 54мг зазначеної у заголовку сполуки: МС з електророзпиленням 372 ([МН]<sup>+</sup> 100).