



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95257 (13) C2  
(51) МПК (2011.01)  
C07D 453/00  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

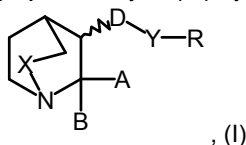
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 1-АЗАБІЦИКЛОАЛКІЛПОХІДНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

1

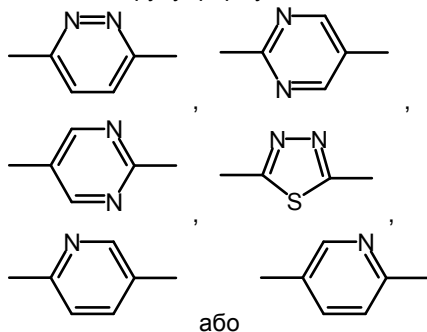
- (21) а200805038  
(22) 19.10.2006  
(24) 25.07.2011  
(86) PCT/EP2006/010099, 19.10.2006  
(31) 0521508.2  
(32) 21.10.2005  
(33) GB  
(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.  
(72) ФЕЄРБАХ ДОМІНІК, DE, ФРЕДЕРІКСЕН МА-  
ТІАС, NO/CH, МАРЗІ МАРТІН, CH, РОЙ БЕРНАРД  
ЛЮС'ЄН, CH  
(73) НОВАРТИС АГ, CH  
(56) WO2004022556 A 18.03.2004  
WO2004016608 A 26.02.2004  
WO2005066166 A 21.07.2005  
WO2005066167 A 21.07.2005  
(57) 1. Сполука формули (I)



у якій

X позначає CH<sub>2</sub> або простий зв'язок;  
R позначає заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-  
C<sub>10</sub>арил або заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-  
C<sub>10</sub>гетероарил, або групу N(R<sup>1</sup>)(R<sup>5</sup>), або групу  
N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

Y позначає групу формули



або

D позначає NH, NR<sup>6</sup>, S, S(O), SO<sub>2</sub>;

A і B незалежно один від одного позначають во-  
день або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл, за умови, що обидва A і B не  
можуть одночасно позначати водень, або

2

A і B разом з атомом вуглецю, до якого вони приє-  
днані, утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалکیلну групу;

R<sup>1</sup> позначає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> позначає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> позначає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> позначає заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-  
C<sub>10</sub>арил або заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-  
C<sub>10</sub>гетероарил;

R<sup>5</sup> позначає заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-  
C<sub>10</sub>арил або заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-  
C<sub>10</sub>гетероарил;

R<sup>6</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, бензил або бензил, що  
містить один або більшу кількість замісників, виб-  
раних із групи, що включає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкоксигрупу;

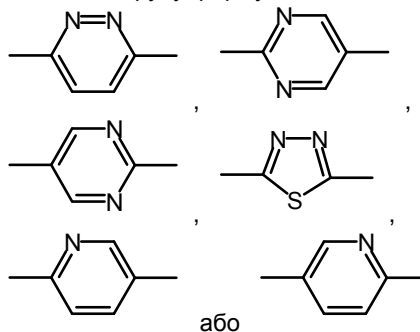
у формі вільної основи або солі приєднання з кис-  
лотою.

2. Сполука формули (I) за п. 1, у якій

X позначає CH<sub>2</sub>;

R позначає C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, що містить один або біль-  
шу кількість замісників, вибраних із групи, що  
включає галоген, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, що  
є незаміщеною або заміщена галогеном, або C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкіл, що є незаміщеним або заміщений галоген-  
ом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілсульфонілом, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкілкарбоніламіногрупою;

Y позначає групу формули



або

D позначає NH;

A позначає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл і B позначає  
водень, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл, або

A і B разом з атомом вуглецю, до якого вони приє-  
днані, утворюють циклопропілну, цикlopентильну  
або циклогексильну групу.

3. Сполука формули (I) за п. 1, у якій

(13) C2

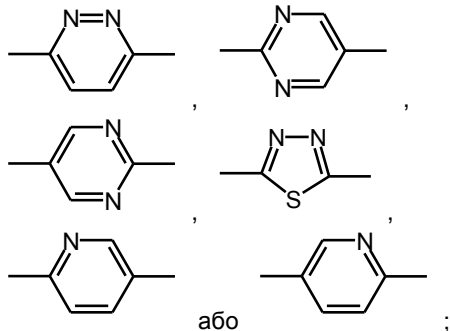
(11) 95257

(19) UA

X позначає  $\text{CH}_2$ ;

R позначає гетеро- $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арил, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигрупу, CN або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, що є незаміщеним або заміщений галогеном, феніл, що є незаміщеним або заміщений фенілом,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигрупою або бензилом;

Y позначає групу формули



D позначає NH;

A позначає водень або  $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкіл і B позначає водень,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкіл; або

A і B разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілну, циклопентильну або циклогексильну групу.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою, призначена для застосування як фармацевтичний засіб.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою, призначена для застосування з метою попередження, лікування і затримки прогресування психічних і нейродегенеративних порушень, сама по собі або в комбінації з уже наявними лікарськими засобами.

6. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою разом з фармацевтичним носієм або розріджувачем.

7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою як фармацевтичного засобу для попередження і лікування психічних і нейродегенеративних порушень.

8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою для приготування лікарського засобу, призначеного для попередження, лікування і затримки прогресування психічних і нейродегенеративних порушень.

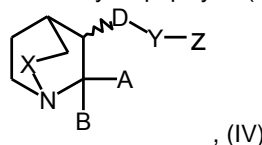
9. Спосіб попередження, лікування і затримки прогресування психічних і нейродегенеративних порушень у суб'єкта, що потребує такого лікування, що включає введення такому суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою, призначена для застосування з метою попередження, лікування і/або затримки прогресування захворювання або патологічного стану, у якому відіграє роль активація  $\alpha 7$  nAChR або він бере участь.

11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою як фармацевтичного засобу для попередження, лікування і/або затримки прогресування захворювання або патологічного стану, у якому відіграє роль активація  $\alpha 7$  nAChR або він бере участь.

12. Спосіб попередження, лікування і/або затримки прогресування захворювання або патологічного стану, у якому відіграє роль активація  $\alpha 7$  nAChR або він бере участь, у суб'єкта, що потребує такого лікування, що включає введення такому суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-3 у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою.

13. Сполука формули (IV)

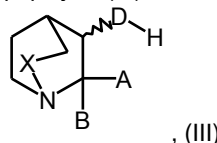


у якій

A, B, D і Y є такими, як визначено в п. 1 для сполуки формули (I), і

Z позначає F, Cl, Br, I або  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ .

14. Спосіб одержання сполуки формули (IV) за п. 13 або її солі, в якому здійснюють реакцію сполуки формули (III)



у якій A, B, D, X є такими, як визначено в п. 1 для сполуки формули (I),

зі сполукою формули (IIX)

Z-Y-Z, (IIX)

у якій Y є такими, як визначено в п. 1 для сполуки формули (I), і Z позначає відхідну групу, наприклад, F, Cl, Br, I або  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,

необов'язково в присутності однієї або більшої кількості допоміжних речовин для проведення реакції, таких як арилборонова кислота.

15. Фармацевтична комбінація, що містить щонайменше один агоніст нікотинного альфа-7 рецептора і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає

(a) звичайні антипсихотичні засоби; і

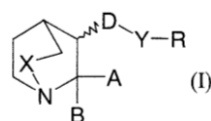
(b) атипів антипсихотичні засоби,

і в якій активні інгредієнти в кожному випадку містяться у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід відноситься до нових 1-азабіциклоалкілпохідних, до способів їх одержання, до їхнього застосування у якості фармацевтичних засобів і до фармацевтичних композицій, що їх містять.

В WO2004/022556 розкриті прості азабіциклоефіри і їх застосування в якості агоністів піс-альфа-7. Сполуки, розкриті в цій заявці, мають цінні властивості, але й недоліки. Таким чином, необхідні інші сполуки, що мають цінні властивості, для використання в якості агоністів піс-альфа-7.

Першим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I)

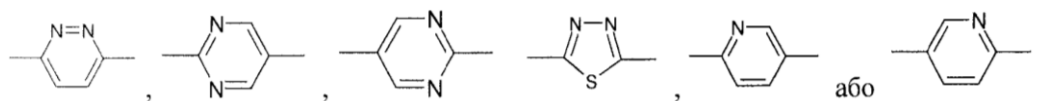


у якій

X позначає CH<sub>2</sub> або ординарний зв'язок;

R позначає заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил або заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероарил, або групу N(R<sup>1</sup>)(R<sup>5</sup>), або групу N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

Y позначає групу формули



D позначає NH, NR<sup>6</sup>, S, S(O), SO<sub>2</sub>

A і B незалежно один від одного позначають водень або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл за умови, що обидва A і B не можуть одночасно позначати водень, або

A і B разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілну групу,

R<sup>1</sup> позначає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> позначає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> позначає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> позначає заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил або заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероарил;

R<sup>5</sup> позначає заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил або заміщений або незаміщений C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероарил;

R<sup>6</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, бензил або бензил, що містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу; у формі вільної основи або солі приєднання з кислотою.

Якщо не зазначено інше, то загальні терміни, що використовуються вище й нижче в даному винаході, у контексті даного опису переважно мають вказані нижче значення:

Якщо для сполук, солей і т.п. використовується форма множини, це означає також і одну сполуку, сіль і т.п.

Якщо не зазначено інше, то терміни, що використовуються в даному винаході, мають вказані нижче значення:

Термін "незаміщений або заміщений" при використанні в даному винаході означає, що відповідний радикал може містити один або більшу кількість замісників, переважно - аж до 3, краще - 1 або 2 замісники, переважно вибраних із групи, що включає аміногрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіламіногрупи, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)-аміногрупи, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкіламіногрупи, ди(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкіламіногрупи, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл-N-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкіламіногрупи, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкілокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)-аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, карбамоїл, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбамоїл, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)-карбамоїл,

нітрогрупу, ціаногрупу, карбоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканол, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоліоксигрупу, бензоїл, амідинову групу, гуанідинову групу, уреїдну групу, меркаптогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілтіогрупу, піридил, феніл, феноксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксифеніл, фенілтіогрупу, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілсульфоніл, фенілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілфенілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкеніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканол, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілендіоксигрупу, пов'язану з сусідніми атомами C кільця, і C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, що заміщений галогеном, гідроксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупою, нітрогрупою, ціаногрупою, карбоксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонілом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканолем або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоліоксигрупою.

Терміни "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил", "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероарил" варто розуміти, як ароматичні залишки, які в кожному випадку є незаміщеними або заміщеними зазначеними вище замісниками, переважно в кожному випадку є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає галоген, наприклад, F, Cl, Br, I; CN і алкіл, що може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, наприклад, трифторметил; або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупою або сконденсований, наприклад, у бензо[1,3]діоксол або 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин і/або в інше гетероциклічне кільце. C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероарил означає ароматичну гетероциклічну систему, що включає 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних із групи, що включає N, O, S, наприклад, 5- або 7-членний ароматичний гетероциклічний залишок, необов'язково сконденсований, наприклад, з 1 або 2 фенільними кільцями і/або з іншим гетероциклічним кільцем. Приклади C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арильних і C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероарильних залишків, зазначених вище, включають феніл, нафтил і ізобензофураніл.

Термін "алкіл" означає алкілну групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, переважно означає C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл, що має лінійний або розгалужений ланцюг, особливо переважно означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, що має лінійний або розгалужений ланцюг; наприклад,

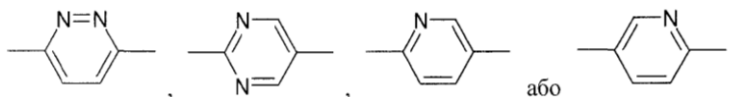
Алкіл переважно означає алкіл, що містить від 1 включно і до 7 включно, переважно - від 1 вклю-

чно і до 4 включно атомів С, краще -  $C_1$ - $C_2$ алкіл і, що є лінійним або розгалуженим; кращим алкілом є метил, етил, пропіл, такий як н-пропіл або ізопропіл, бутіл, такий як н-бутіл, фтор-бутіл, ізо-бутіл або тре-бутіл, більш кращим - метил або етил.

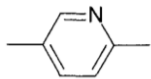
Алкоксигрупа переважно означає  $C_1$ - $C_4$ алкоксигрупу, краще метокси-, етокси-або н-пропоксигрупу.

Внаслідок наявності асиметричного атома (атомів) вуглецю в сполуках формули (I) і їхніх солях, а також у відповідних проміжних продуктах вони можуть існувати в оптично активній формі або у вигляді сумішей оптичних ізомерів, наприклад, у вигляді рацемічних сумішей. Всі оптичні ізомери і їх суміші, включаючи рацемічні суміші, енантіомери, енантіомерно чисті діастереоізомери, суміші діастереоізомерів є частиною даного винаходу.

Сполуки формули (I) існують у формі вільної основи або солі приєднання з кислотою. У даному описі, якщо не зазначено інше, вираження "сполуки формули (I)" варто розуміти, як те, що включає сполуки в будь-якій формі, наприклад, у формі



У особливо переважно позначає одну з наступних груп:



R переважно позначає феніл або заміщений феніл, замісники вибрані із групи, що включає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніламіногрупи, феніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілфеніл,  $C_1$ - $C_4$ алкоксифеніл, бензил.

R переважно позначає  $C_5$ - $C_{10}$ гетероарил або заміщений  $C_5$ - $C_{10}$ гетероарил, замісники вибрані із групи, що включає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніламіногрупи, феніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілфеніл,  $C_1$ - $C_4$ алкоксифеніл, бензил.

R особливо переважно позначає заміщений феніл, замісники вибрані із групи, що включає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніламіногрупи, феніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілфеніл,  $C_1$ - $C_4$ алкоксифеніл, бензил.

R особливо переважно позначає  $C_5$ - $C_{10}$ гетероарил або заміщений  $C_5$ - $C_{10}$ гетероарил, замісники вибрані із групи, що включає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_1$ -

вільної основи або солі приєднання з кислотою. Також включені солі, які є непридатними для використання у фармацевтиці, але які можна використовувати, наприклад, для виділення або очищення вільних сполук формули (I), такі як пікрати або перхлорати. Для терапевтичних цілей використовують тільки фармацевтично прийнятні солі або вільні сполуки (якщо це є підходящим, то у формі фармацевтичних препаратів) і тому вони є кращими.

Внаслідок великої подібності нових сполук у формі вільної основи зі сполуками у вигляді їхніх солей, включаючи солі, які можна використовувати як проміжні продукти, наприклад, при очищенні й ідентифікації нових сполук, будь-яке зазначення на сполуки у формі вільної основи, наведені вище й нижче в даному винаході, варто розуміти, як зазначення також і на відповідні солі, якщо вони є придатними або прийнятними.

Для сполук формули (I) і відповідних проміжних продуктів наведені нижче значення є кращими незалежно, спільно або в будь-якій комбінації або субкомбінації:

Y переважно позначає одну з наступних груп:

$C_4$ алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніламіногрупи, феніл,  $C_1$ - $C_4$ алкілфеніл,  $C_1$ - $C_4$ алкоксифеніл, бензил і  $C_5$ - $C_{10}$ гетероарил вибраний із групи, що включає індоліл, тіофеніл, бензо[1,3]діоксоліл, фураніл, бензотіазоліл, пірроло[2,3-b]піридиніл, дибензотіофеніл, бензо[b]тіофеніл, піридиніл, дибензофураніл, хінолініл.

A переважно позначає  $C_1$ - $C_4$ алкіл, краще - метил або етил, краще - метил.

B переважно позначає водень,  $C_1$ - $C_4$ алкіл, краще - водень, метил або етил, найкраще - водень.

A і B разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, переважно утворюють циклопропілну групу.

X переважно позначає  $CH_2$ .

D переважно позначає NH.

$R^1$  переважно позначає H,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $CF_3$ .

$R^2$  переважно позначає H,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $CF_3$ .

$R^3$  переважно позначає H,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $CF_3$ .

$R^4$  переважно позначає  $C_5$ - $C_{10}$ арил, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає галоген,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигрупу, CN або  $C_1$ - $C_2$ алкіл, що є незаміщеним або заміщений галогеном; або гетеро- $C_5$ - $C_{10}$ арил, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає галоген,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигрупу, CN або  $C_1$ - $C_2$ алкіл, що є незаміщеним або заміщений галогеном.

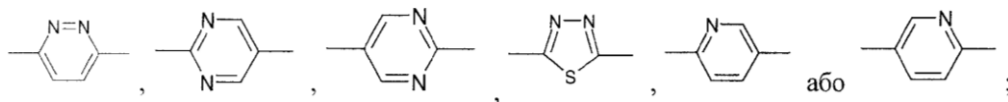
$R^6$  переважно позначає водень,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або бензил, краще - водень, метил, етил або бензил.

$R^6$  особливо переважно позначає водень, метил або бензил.

У кращому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій

X позначає  $\text{CH}_2$ ,

R позначає  $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арил, що містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає галоген,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигрупу, що



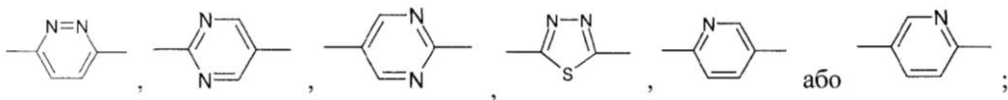
D позначає NH;

A позначає водень або  $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкіл і B позначає водень,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкіл або

A і B разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілну, цикlopентилну або циклогексильну групу,

В іншому кращому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій

X позначає  $\text{CH}_2$ ,



D позначає NH;

A позначає водень або  $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкіл і B позначає водень,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкіл або

A і B разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілну, цикlopентилну або циклогексильну групу,

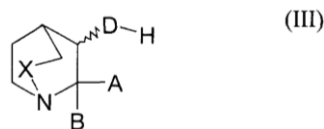
Особливо кращими сполуками, пропонуваними в даному винаході, є сполуки, зазначені в прикладах.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I).

Перший спосіб включає стадію реакції сполуки формули (II)



у якій Y і R є такими, як визначено вище для сполуки формули (I), і Z позначає групу, що відходить, наприклад, F, Cl, Br, I або  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , зі сполукою формули (III)



у якій A, B, D, X мають значення, установлені для сполуки формули (I), і виділення, одержаної у такий спосіб сполуки формули (I) у формі вільної основи або солі приєднання з кислотою й необов'язкове окиснення отриманої в такий спосіб сполуки.

Описані вище способи одержання можна здійснювати за стандартними методиками, наприклад, як проілюстровано в прикладах.

Сполуки формули (II) є відомими або можуть бути отримані з відповідних відомих сполук, наприклад, як описано в прикладах, наприклад, за

є незаміщеною або заміщена галогеном, або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, що є незаміщеним або заміщений галогеном,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілсульфоніл,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілкарбоніламіногрупи;

Y позначає групу формули

R позначає гетеро- $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арил, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигрупу, CN або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, що є незаміщеним або заміщений галогеном, феніл, що є незаміщеним або заміщений фенілом,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигрупою або бензилом;

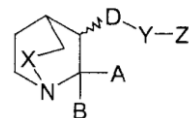
Y позначає групу формули

аналогією з публікацією Coates WJ, McKillop A (1992) Synthesis 334-342. Сполуки формули (III) є відомими (Vorob'eva, V. Ya.; Bondarenko, V. A.; Mikhlin, E. E.; Turchin, K. F.; Linberg, L. F.; Yakhontov, L. N. Reaction of 2-methylene-3-oxoquinuclidine with nucleophilic reagents. Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii (1977), (10), 1370-6).

Сполуки формули (III) є відомими або можуть бути отримані з відповідних відомих сполук.

Другий спосіб одержання сполук формули (I) включає стадію реакції сполуки формули (IV)

(IV)

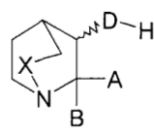


у якій A, B, D і Y є такими, як визначено вище для сполуки формули (I), і Z позначає групу, що відходить, наприклад, F, Cl, Br, I або  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , зі сполукою формули V



у якій R є таким, як визначено вище для сполуки формули (I), і виділення отриманої в такий спосіб сполуки формули (I) у формі вільної основи або солі приєднання з кислотою.

Сполуки формули (IV) є новими і є об'єктом даного винаходу. Сполуки формули (IV) можна одержати реакцією сполук формули (III)



(III)

у якій A, B, D, X мають значення, встановлені для сполуки формули (I), зі сполуками формули (II)



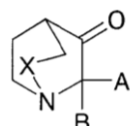
(II)

у якій Y і Z є такими, як визначено вище для сполуки формули (II).

У цьому способі можна використовувати допоміжні речовини для проведення реакції, такі як арилборонові кислоти.

Сполуки формули (II) є відомими або можуть бути отримані з відповідних відомих сполук.

Третій спосіб одержання сполук формули (I), у якій D позначає NH або NR<sup>6</sup>, включає стадію реакції сполуки формули (VI)



(VI)

у якій A, B і X є такими, як визначено вище для сполук формули (I), зі сполукою (VII)



(VII)

у якій Y і R є такими, як визначено вище для сполук формули (I), і одержання отриманої в такий спосіб сполуки формули (I) у формі вільної основи або солі приєднання з кислотою.

У цьому способі можна використовувати допоміжні речовини, такі як арил- і/або гетероариламіни.

Сполуки формули (VI) є відомими або можуть бути отримані з відповідних відомих сполук.

Сполуки формули (VII) є відомими або можуть бути отримані з відповідних відомих сполук.

До всіх описаних вище способів можуть відноситися наступні положення:

Очищення/виділення: Обробку реакційних сумішей, що відповідають зазначеним вище способам, і очищення отриманих у такий спосіб сполук можна проводити по відомих методиках.

Одержання солей: Солі приєднання з кислотами можна одержати з вільних основ за відомими методиками, і навпаки. Солі приєднання з кислотами, що підходять для застосування в контексті даного винаходу, включають, наприклад, гідроклориди.

Оптично чисті ізомери: Сполуки формули (I) в оптично чистій формі можна одержати з відповідних рацематів за відомими методиками, наприклад, ВЕРХ з хіральною матрицею. Альтернативно можна використовувати оптично чисті вихідні речовини.

Захисні групи: Одну або більшу кількість функціональних груп, наприклад, карбоксигрупу, гідро-

ксигрупу, аміногрупи або меркаптогрупу у вихідних речовинах може знадобитися захистити. Захисні групи, що використовуються, можуть уже міститися в попередниках і захищати відповідні функціональні групи від небажаних вторинних реакцій, таких як ацилювання, утворення простих ефірів, утворення складних ефірів, окиснення, сольволиз і аналогічні реакції. Самі захисні групи відрізняються тим, що вони видаляються легко, тобто без небажаних вторинних реакцій, звичайно шляхом сольволізу, відновлення, фотолізу або при впливі ферментів, наприклад, при умовах, аналогічних фізіологічним умовам, і що вони не містяться в кінцевих продуктах. Фахівець знає або легко може встановити, які захисні групи є придатними для реакцій, зазначених вище й нижче в даному винаході. Захист таких функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи і реакції їхнього видалення описані, наприклад, у стандартних довідкових посібниках, таких як J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, в "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, і в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Окиснення: У випадку, якщо D позначає S, можливе окиснення в S(O) або SO<sub>2</sub> з використанням стандартних окислювальних реагентів, наприклад, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MCPBA і т.п. у звичайному інертному розріджувачі, наприклад, бензолі або хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотою, що нижче в даному винаході називаються сполуками, пропонованими в даному винаході, за даними досліджень in vitro і на тварин мають кошовні фармакологічні характеристики і тому застосовні як фармацевтичні засоби.

Так, виявлено, що сполуки, пропоновані в даному винаході, є холінергічними лігандами nAChR. Крім того, кращі сполуки, пропоновані в даному винаході, проявляють селективну активність стосовно (7-nAChR). Зокрема, може виявитися, що сполуки, пропоновані в даному винаході, є агоністами, частковими агоністами, антагоністами або алостеричними модуляторами цього рецептора.

Завдяки своїм фармакологічним профілям передбачається, що сполуки, пропоновані в даному винаході, застосовні для лікування всіляких захворювань або патологічних станів, включаючи захворювання, пов'язані зі ЦНС (центрально нервова система), захворювання, пов'язані із ПНС (периферична нервова система), захворювання, пов'язані із запаленням, болем і симптомами ска-

сування, викликаними токсикоманією. Захворювання або порушення, пов'язані зі ЦНС включають генералізовані тривожні порушення, порушення пізнавальної здатності, недостатність і порушення здатності до навчання й пам'яті, хвороба Альцгеймера (БА), продромальну БА, слабе порушення пізнавальної здатності в літніх (СПП), амнестичне СПП, порушення пам'яті, пов'язане з віком, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), хвороба Паркінсона, хвороба Гентінгтона, (БАС) бічний аміотрофічний склероз, прионні нейродегенеративні порушення, такі як хвороба Крейтцфельда - Якоба і хворобу курку, хворобу Турета, психоз, депресію і депресивні порушення, манію, маніакальну депресію, шизофренію, недостатність пізнавальної здатності при шизофренії, obsесивно-компульсивні порушення, панічні розлади, порушення харчування, нарколепію, нощіцепцію, викликане СНІД слабоумство, старече слабоумство, слабе порушення пізнавальної здатності, пов'язане з віком, аутизм, дислексію, пізню дискінезію, епілепсію і судорожні синдроми, посттравматичні стресові порушення, тимчасову анокію, помилкове слабоумство, предменструальний синдром, синдром пізньої фази лютеїнізації, синдром хронічної втоми і десинхроноз, що розвивається при польотах на реактивних літаках. Крім того, сполуки, пропонувані в даному винаході, можна застосовувати для лікування ендокринних порушень, таких як тиреотоксикоз, феохромоцитом, гіпертензії й аритмії, а також стенокардії, гіперкінезії, передчасної еякуляції і утруднення ерекції. На додаток до цього сполуки, пропонувані в даному винаході, можна застосовувати для лікування запальних порушень (Wang et al., Nature 2003, 421, 384; de Jonge et al., Nature Immunology 2005, 6, 844; Saeed et al., JEM 2005, 7, 1113), порушень або патологічних станів, включаючи запальні КНЖні порушення, ревматоїдний артрит, післяопераційну кишкову непрохідність, хворобу Крона, запальної хвороби кишечника, виразкового коліту, сепсису, фіброміалгії, панкреатиту й діареї. Сполуки, пропонувані в даному винаході, також можна застосовувати для лікування симптомів скасування, викликаним припиненням вживання речовин, що створюють залежність, таких як героїн, кокаїн, тютюн, нікотин, опіоїди, бензодіазепіни і алкоголь. Крім того, сполуки, пропонувані в даному винаході, можна застосовувати для лікування болю, наприклад, викликаного мігренню, післяопераційного болю, фантомного болю в ампутованих кінцівках або болю, пов'язаного з раком. Біль може являти собою запальний або невропатичний біль, центральний біль, хронічний головний біль, біль, обумовлений діабетичною невропатією, посттерапевтичної невралгією або поразкою периферичного нерва.

Крім того, дегенеративні очні захворювання, які можна лікувати, включають очні захворювання, які прямо або побічно можуть включати дегенерацію клітин сітківки, включаючи ішемічні ретинопатії в цілому, внутрішню ішемічну невропатію зорового нерва, всі форми неврити зорового нерва, вікову дегенерацію жовтої плями (ВДП) у її сухих формах (суха ВДП) і мокрих формах (мокра ВДП), діабети-

чну ретинопатію, кистовидний набряк жовтої плями (КНЖ), відшарування сітківки, пігментну дегенерацію сітківки, дегенерацію жовтої плями Штаргардта, жовточноформну дегенерацію жовтої плями Беста, уроджений амавроз Лебера та інші типи спадкоємної дегенерації сітківки, патологічну міопію, ретролентальну фіброплазію і спадкоємну невропатію зорового нерва Лебера.

Виявлено, що вплив комбінації, що включає щонайменше один агоніст нікотинового альфа-7 рецептора і щонайменше одну сполуку, вибрану із групи, що включає (а) звичайні антипсихотичні засоби і (b) атипичні антипсихотичні засоби, більше адитивного ефекту об'єднаних лікарських засобів при лікуванні психічних порушень. Зокрема, комбінації, розкриті в даному винаході, можна використовувати для лікування шизофренії, що є стійкою стосовно монотерапії з використанням тільки одного з компонентів комбінації.

Тому одним об'єктом даного винаходу є комбінація, така як комбінований препарат або фармацевтична композиція, що включає щонайменше один агоніст нікотинового альфа-7 рецептора і щонайменше одну сполуку, вибрану із групи, що включає

- (а) звичайні антипсихотичні засоби; і
- (b) атипичні антипсихотичні засоби,

у якій активні інгредієнти містяться в кожному випадку у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі і необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Будь-яку таку комбінацію можна використовувати для одночасного, роздільного або послідовного введення.

Термін "психічні порушення" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, шизофренію, тривожні порушення, депресію і біполярні порушення. Переважно, якщо психічним порушенням, що піддається лікуванню комбінацією, розкритою в даному винаході, є шизофренія, краще - шизофренія, що є стійкою стосовно монотерапії з використанням тільки одного з компонентів комбінації.

Термін "звичайні антипсихотичні засоби" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, галоперидол, флуфеназин, тіотиксен і флупентиксол.

Термін "атипичні антипсихотичні засоби" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, клозарил, рисперидон, оланзапін, кветіапін, зипрасідон і арипіпразол.

В іншому варіанті здійснення сполуки, пропонувані в даному винаході, застосовують як діагностичні засоби і/або лігандів для ПЕТ і/або лігандів для SPECT, наприклад, для ідентифікації та локалізації нікотинових рецепторів у різних тканинах.

Зокрема, засоби, пропонувані в даному винаході, є агоністами нікотинового ацетилхолінового рецептора  $\alpha 7$  ( $\alpha 7$  nAChR) agonists.

При функціональних аналізах агенти, пропонувані в даному винаході, виявляють високу спорідненість стосовно  $\alpha 7$  nAChR, про що свідчать зазначені нижче дослідження:

а) Функціональний аналіз спорідненості до  $\alpha 7$  nAChR проводять з використанням лінії клітин гі-

пофіза пацюків, стабільно експресуючої  $\alpha 7$  nAChR (Feuerbach et al., *Neuropharmacology*, 2005, 48, 215). Коротенько, методика полягає в наступному: Клітини GH3, рекомбінантно експресуючі nAChR  $\alpha 7$ , за 72 год. до експерименту висівають у чорні 96-ямкові планшети та інкубують при 37°C у зволоженій атмосфері (5% CO<sub>2</sub>/95% повітря). У день проведення експерименту середовище видаляють шляхом струшування планшетів і заміняють на 100 мкл середовища для вирощування, що містить чутливий до кальцію флуоресцентний барвник, у присутності 2,5 mM пробеніциду (Sigma). Клітини інкубують при 37°C у зволоженій атмосфері (5% CO<sub>2</sub>/95% повітря) протягом 1 год. Планшети струшують для видалення надлишку Fluo-4, двічі промивають забуференим за допомогою Hepes (N-2-гідроксиетилпіперазин-N-2-етансульфонова кислота) сольовим розчином (у mM: NaCl - 130, KCl - 5,4, CaCl<sub>2</sub> - 2, MgSO<sub>4</sub> - 0,8, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 0,9, глюкоза - 25, Hepes - 20, pH - 7,4; CPX (збалансований сольовий розчин Хенкса)) і в них поміщають 100 мкл CPX, при необхідності утримуючий антагоніст. Інкубування в присутності антагоніста проводять протягом 3-5 хв. Потім планшети поміщають у візуалізуючий пристрій зчитування планшетів і реєструють сигнал флуоресценції. У цьому аналізі сполуки, пропонувані в даному винаході, мають значення pEC<sub>50</sub>, рівними від приблизно 5 до приблизно 9. У цьому дослідженні кращими є часткові і активні агоністи.

б) Для оцінки антагоністичної активності сполук, пропонуваних у даному винаході, стосовно нейрональному nAChR  $\alpha 4\beta 2$  людини проведений аналогічний функціональний аналіз із використанням лінії епітеліальних клітин людини, стабільно експресуючої підтип  $\alpha 4\beta 2$  людини (Michelmor et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2002) 366, 235). При цьому аналізі кращі сполуки, пропонувані в даному винаході, виявляють селективність стосовно підтипів  $\alpha 7$  nAChR.

с) Для оцінки антагоністичної активності сполук, пропонуваних у даному винаході, стосовно "гангліозного підтипу" ( $\alpha 3\beta 4$ ), нікотинового рецептору м'язового типу ( $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ) і рецептору 5-HT<sub>3</sub>, проведені функціональні аналізи, аналогічні описаним вище в розділі а) з використанням лінії епітеліальних клітин людини, стабільно експресуючої гангліозний підтип людини, лінії клітин, ендогенно експресуючої нікотинові рецептори м'язового типу, або лінії клітин, ендогенно експресуючої мишачий рецептор 5-HT<sub>3</sub> (Michelmor et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2002) 366, 235). Сполуки, які виявляють невелику активність або не виявляють активності стосовно  $\alpha 3\beta 4$  nAChR, до нікотинового рецептора м'язового підтипу, а також до рецептора 5-HT<sub>3</sub>, є особливо кращими.

В експериментах на мишах, що характеризуються недостатньою здатністю нервової системи модулювати свою чутливість стосовно вступників сигналам (миші DBA/2), описаних у публікації S. Leonard et al. in *Schizophrenia Bulletin* 22, 431-445 (1996), сполуки, пропонувані в даному винаході, значно стимулюють цю здатність при концентраціях, рівних від приблизно 10 до приблизно 40 мкм.

Можна показати, що сполуки, пропонувані в даному винаході, поліпшують увагу при дослідженні уваги на гризунах (Robbins, J. *Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (2001) 13, 326-35), а саме в 5-позиційному дослідженні часу реакції (5-CSRTT). При цьому дослідженні пацюки повинні дивитися на стінку, що містить 5 отворів. Якщо на одне з них направляється світловий імпульс, то пацюк протягом 5 секунд повинен торкнутися носом цього отвору й тоді у якості нагороди він одержує шматочок їжі, що надходить із годівниці, що перебуває в протилежній стінці.

Сполуки, пропонувані в даному винаході, також можуть поліпшувати здатність до навчання/пам'яті при дослідженні групового поведіння мишей і пацюків (Ennaceur and Delacour, *Behav. Brain Res.* (1988) 31, 47-59).

Тому сполуки, пропонувані в даному винаході, застосовні для попередження, лікування й затримки прогресування (включаючи ослаблення і попередження) різних порушень, переважно - зазначених вище. Застосовність агоністів (7 nAChR у випадку нейродегенерації описана в літературі, наприклад, у публікації Wang et al., *J. Biol. Chem.* 275, 5626-5632 (2000)).

Зрозуміло, при лікуванні зазначених вище та інших порушень придатна доза сполуки (активного інгредієнта), запропонованого в даному винаході, буде змінюватися в залежності, наприклад, від суб'єкта, шляхи введення і характеру і ваги патологічного стану, що піддається лікуванню, а також від відносної активності конкретного засобу, що використовується, запропонованого в даному винаході. Наприклад, необхідну кількість активного засобу можна встановити за допомогою відомих методик дослідження *in vitro* і *in vivo* шляхом визначення того, як довго концентрація активного засобу в плазмі крові зберігається при значенні, прийнятному для забезпечення лікувального ефекту. Звичайно вказують, що для тварин задовільні результати досягаються при добових дозах, рівних від приблизно 0,01 до приблизно 30,0 мг/кг при пероральному введенні. Для людей призначувана добова доза перебуває в діапазоні від приблизно 0,7 до приблизно 1400 мг/добу при пероральному введенні, наприклад, від приблизно 50 до 200 мг (для людини масою 70 кг), що звичайно вводять однократно або у вигляді розділених доз до 4 разів за добу, або у формі з уповільненим вивільненням засобу.

Фармацевтичні композиції містять, наприклад, від приблизно 0,1% до приблизно 99,9%, переважно - від приблизно 20% до приблизно 60% активного інгредієнта (інгредієнтів).

Приклади композицій, що містять сполуку, пропонувану в даному винаході, включають, наприклад, тверду дисперсію, водяний розчин, наприклад, що містить солюбілізуючий агент, мікроемульсію і суспензію, наприклад, солі сполуки формули (I) або вільної основи сполуки формули (I), у діапазоні від 0,1 до 1%, наприклад, 0,5%. За допомогою підходящої буферної добавки значення pH композиції може бути встановлене в діапазоні, наприклад, від 3,5 до 9,5, наприклад, 4,5.



Сполуки, запропоновані в даному винаході, також використовуються як хімікати для наукових досліджень.

У випадку застосування в контексті даного винаходу сполуку формули (I) і/або його фармацевтично прийнятну сіль можна вводити у вигляді одного активного агента або в комбінації з одним або більшою кількістю інших активних засобів формули (I) і/або їх фармацевтично прийнятних солей або, переважно, інших активних агентів, що звичайно спеціально застосовуються для лікування порушень, зазначених у даному винаході, або додаткових інших порушень, будь-яким звичайним чином, наприклад, перорально, наприклад, у вигляді таблеток, капсул або назальних аерозолів, або парентерально, наприклад, у вигляді розчинів або суспензій для ін'єкцій. Такі інші активні засоби, що застосовуються в таких комбінаціях, переважно вибрані із групи, що включає бензодіазепіни, селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (СІПС), селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну і норепінефрину (СІПН), звичайні антипсихотичні засоби, атипові антипсихотичні засоби, буспирон, карбамазепін, окскарбазепін, габапентин і прегабалін.

СІПС, придатний для застосування в даному винаході, переважно вибраний із групи, що включає флуоксетин, флувоксамін, сертралін, пароксетин, циталопрам і есциталопрам. СІПН, придатний для застосування в даному винаході, переважно вибраний із групи, що включає венлафаксін і дулоксетин. Термін "бензодіазепіни" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними клоназепам, діазепам і лоразепам. Термін "звичайні антипсихотичні засоби" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними галоперидол, флуфеназин, тіоіксен і флупентиксол. Термін "атипові антипсихотичні засоби" при використанні в даному винаході означає клозарил, рисперидон, оланзапін, кветиапін, зипразидон і арипіпразол.

Буспирон можна вводити у вигляді вільної основи або солі, наприклад, у вигляді його гідрохлориду, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою буспар<sup>TM</sup> або беспар<sup>TM</sup>. Його можна одержати і вводити, наприклад, як це описано в US 3717634. Флуоксетин можна вводити, наприклад, у вигляді його гідрохлориду, у якому він є в продажі, наприклад, під торговельною маркою прозак<sup>TM</sup>. Його можна одержати і вводити, наприклад, як це описано в СА 2002182. Паркосетин ((3S,4R)-3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-фторфеніл)піперидин) можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою паксил<sup>TM</sup>. Його можна одержати і вводити, наприклад, як це описано в US 3912743. Сертралін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою золофт<sup>TM</sup>. Його можна одержати і вводити, наприклад, як це описано в US 4536518. Клоназепам можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою антелепсин<sup>TM</sup>. Діазепам можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є

у продажу, наприклад, під торговельною маркою діазепам десиніт<sup>TM</sup>. Лоразепам можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою тавор<sup>TM</sup>. Циталопрам можна вводити у вигляді вільної основи або солі, наприклад, у вигляді його гідроброміду, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою ципраміл<sup>TM</sup>. Есциталопрам можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою ципралекс<sup>TM</sup>. Його можна одержати і вводити, наприклад, як це описано в AU623144. Венлафаксін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою тревілор<sup>TM</sup>. Дулоксетин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою цимбалта<sup>TM</sup>. Його можна одержати і вводити, наприклад, як це описано в СА 1302421. Карбамазепін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою тегретал<sup>TM</sup> або тегретол<sup>TM</sup>. Окскарбазепін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою трилептал<sup>TM</sup>. Окскарбазепін добре відомий з літератури [див. наприклад, Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. Габапентин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою нейронтин<sup>TM</sup>. Галоперидол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою галоперидол СТАДА<sup>TM</sup>. Флуфеназин можна вводити, наприклад, у вигляді його дигідрохлориду, у якому він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою проліксин<sup>TM</sup>. Тіотіксен можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою наван<sup>TM</sup>. Його можна одержати, наприклад, як це описано в US 3310553. Флупентиксол можна вводити, наприклад, у вигляді його дигідрохлориду, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою емергіл<sup>TM</sup> або у вигляді його деканоату, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою депиксол<sup>TM</sup>. Його можна одержати, наприклад, як це описано в ВР 925538. Клозарил можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою лепонекс<sup>TM</sup>. Його можна одержати, наприклад, як це описано в US 3539573. Рисперидон можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою риспердал<sup>TM</sup>. Оланзапін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою зипрекса<sup>TM</sup>. Кветиапін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою сероквел<sup>TM</sup>. Зипразидон можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою геодон<sup>TM</sup>. Його можна одержати, наприклад, як це описано в GB 281309. Арипіпразол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він є у продажу, наприклад, під торговельною маркою

абіліфі™. Його можна одержати, наприклад, як це описано в US 5006528.

Структура активних інгредієнтів, позначуваних кодовими номерами, родовими або торговельними назвами, наведена в останньому виданні стандартного довідника "The Merck Index" або в базах даних, наприклад, Patents International (наприклад, IMS World Publications). Відповідний їхній зміст включений у дану заявку у якості посилання. Будь-який фахівець у даній області техніки цілком може ідентифікувати активні агенти і на основі цих посилань також може виготовити та досліджувати фармацевтичні показання і характеристики за допомогою стандартних моделей, як *in vitro*, так і *in vivo*.

У випадку комбінації фармацевтичні композиції, призначені для роздільного введення компонентів комбінації і/або призначені для введення компонентів у фіксованій комбінації, тобто однієї галенової композиції, що включає щонайменше 2 компоненти комбінації, пропоновані в даному винаході, можна одержати за методикою, що сама по собі відома, і вони придатні для ентерального, такого як перорального, або ректального і парентерального, введення ссавцям, включаючи людину, і містять терапевтично ефективну кількість щонайменше одного фармакологічно активного компонента комбінації окремо або в комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв, що особливо підходять для ентерального або парентерального введення. Якщо компоненти комбінації, що застосовуються, вводять у тому вигляді, у якому вони є у продажу, у вигляді окремих лікарських засобів, то, якщо в даному винаході не зазначено інше, для забезпечення описаного в даному винаході сприятливого ефекту їхнє дозування і шлях введення можуть бути такими, як це зазначено в інформації, наведеній в листку-вкладиші відповідного наявного у продажу лікарського засобу.

Фармацевтичними препаратами для комбінованої терапії при ентеральному або парентеральному введенні є, наприклад, препарати у вигляді разових дозованих форм, таких як таблетки, вкриті цукром, таблетки, капсули або супозиторії, а також ампули. Якщо не зазначено інше, то їх готують за методиками, які самі по собі відомі, наприклад, за допомогою звичайних методик змішування, гранулювання, нанесення покриття із цукру, розчинення або ліофілізації. Варто розуміти, що разова кількість компонента комбінації, що міститься в окремій дозі кожної дозованої форми, сама по собі не повинна бути ефективною кількістю, оскільки необхідна ефективна кількість може бути забезпечена шляхом введення не тільки однієї дозованої форми, але і двох або більшої кількості дозованих форм.

Зокрема, терапевтично ефективну кількість кожного компонента комбінації можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку і компоненти можна вводити окремо (наприклад, послідовно через постійні або змінні проміжки часу) або у вигляді фіксованої комбінації. Наприклад, спосіб лікування (включаючи ослаблення) порушення в контексті даного винаходу може включати

(i) введення компонента комбінації (а) (сполуки, пропонованої в даному винаході) у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі і (ii) введення компонента комбінації (b) (наприклад, іншої сполуки, пропонованої в даному винаході, або активного інгредієнта, описуваного іншою формулою) у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної солі одночасно або послідовно у будь-якому порядку, у кількостях, які спільно є терапевтично ефективними, переважно - у синергетично ефективних кількостях, наприклад, у вигляді добових доз, що містять кількості, описані в даному винаході. Окремі компоненти комбінації можна вводити окремо в різні моменти часу протягом курсу лікування або одночасно у вигляді розділених або разових комбінованих форм. Крім того, термін "введення" також включає застосування проліків компоненту комбінації, що *in vivo* перетворюється в сам компонент комбінації. Тому варто розуміти, що даний винахід включає всі такі режими одночасного і/або почергового лікування і термін "введення" варто інтерпретувати відповідним чином.

Ефективна доза, що використовується, компонентів комбінації може змінюватися, наприклад, залежно від конкретної сполуки, що застосовується, або фармацевтичної композиції, шляхи введення, що піддається лікуванню порушення і/або ваги порушення, що піддається лікуванню. У такий спосіб дозувальний режим вибирається залежно від безлічі факторів, включаючи шлях введення, метаболізм сполуки в нирках і печінці пацієнта. Лікар, клініцист або ветеринар із загальною підготовкою в даній області техніки може легко визначити і призначити ефективну кількість одного з активних інгредієнтів, необхідну для попередження, ослаблення, протидії або придушення порушення. Оптимальна точність при встановленні концентрацій активних інгредієнтів у діапазоні, у якому забезпечується ефективність без прояву токсичності, вимагає вибору режиму на основі кінетики надходження активного інгредієнта в необхідні області організму.

Відповідно до зазначеного вище даний винахід також відноситься до:

(1) Сполуці формули (I) і/або її солі, призначеній для застосування з метою діагностичного або терапевтичного лікування ссавця, переважно - людини; переважно - для застосування в якості агоніста альфа-7 рецептора, наприклад, для застосування з метою лікування (включаючи ослаблення) будь-якого одного або більшої кількості порушень, переважно - будь-якого одного або більшої кількості конкретних порушень, зазначених вище і нижче в даному винаході.

(2) Фармацевтичної композиції, що включає як активний інгредієнт сполуку формули (I) і/або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

(2') Фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або попередження порушення, при лікуванні якого відіграє роль активація альфа-7 рецептора або він бере участь і/або в якому проявляється активність альфа-7 рецептора, переважно - будь-якого одного або більшої кількості по-

рушень, зазначених вище і нижче в даному винаході, що включає сполуку формули (I) і/або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

(3) Спосіб лікування порушення, переважно - будь-якого одного або більшої кількості конкретних порушень, зазначених вище в даному винаході, у суб'єкта, що потребує такого лікування, що включає введення фармацевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або його фармацевтично прийнятної солі.

(3') Спосіб лікування або попередження порушення, при лікуванні якого відіграє роль активація альфа-7 рецептора або він бере участь і/або в якому проявляється активність альфа-7 рецептора, що включає введення ссавцеві, що потребує його, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі.

(4) Застосуванню сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі, для готування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, при лікуванні якого відіграє роль активація альфа-7 рецептора або він бере участь і/або в якому проявляється активність альфа-7 рецептора, переважно - одного або більшої кількості порушень, зазначених вище.

(5) Спосіб, описаному вище, що включає спільне введення, наприклад, одночасне або послідовне, терапевтично ефективного кількості альфа-7 агоніста формули (I) і/або його фармацевтично прийнятної солі та другої фармацевтично прийнятної солі, зазначена друга фармацевтично активна сполука і/або його сіль є особливо підходящою для застосування при лікуванні будь-якого одного або більшої кількості порушень, зазначених вище і нижче в даному винаході.

(6) Комбінації, що включає терапевтично ефективну кількість альфа-7 агоніста формули (I) і/або його фармацевтично прийнятної солі і другої фармацевтично активної сполуки і/або його фармацевтично прийнятної солі, зазначена друга фармацевтично активна сполука є особливо підходящою для застосування при лікуванні будь-якого одного або більшої кількості конкретних порушень, зазначених вище в даному винаході.

Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу без накладення обмежень на його об'єм. У прикладах використовуються наступні аббревіатури:

AcOEt	етилацетат
DMF	диметилформамід
EtOH	етанол
ФХ флеш-	хроматографія
ВВ	високий вакуум
MeOH	MeOH
ЗФ-ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія зі зворотною фазою
КТ	кімнатна температура
рац	рацемат
ТФК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран

Температуру вимірюють у градусах Цельсія. Якщо не зазначено інше, то реакції проводять при кімнатній температурі. Структуру кінцевих продуктів, проміжних продуктів і вихідних речовин підтверджують за допомогою стандартних методик аналізу, наприклад, мікроаналізу, і спектроскопічних характеристик, наприклад, МС (мас-спектрометрія), ІЧ (інфрачервона спектроскопія), ЯМР (ядерний магнітний резонанс)).

Приклад 1: Одержання рац-транс-2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-фенілпіридин-3-іл)-аміну

Розчин 2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-ону (1,33 г, 9,5 ммоль), 6-фенілпіридин-3-іламіну (1,25 г, 7,3 ммоль) і моногідрату п-толуолсульфонові кислоти (139 мг, 0,73 ммоль) у толуолі (40 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 18 год. з використанням апарата Діна-Штарка. Толуол випарюють і залишок розчиняють в етилацетаті і промивають розсолем. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють до сухого стану, а масло, що залишилося, очищають за допомогою хроматографії на колонку із силікагелем (елюент: EtOAc:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH; 9:1:0,1) і одержують [2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-(3Z)-іліден]-(6-фенілпіридин-3-іл)-амін.

Розчин LiAlH<sub>4</sub> (1,03 мл, 1М) у ТГФ додають до розчину [2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-(3Z)-іліден]-(6-фенілпіридин-3-іл)-аміну (300 мг, 1,02 ммоль) у ТГФ (10 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. і потім реакцію зупиняють насиченим водним розчином сульфату натрію (1 мл). Розчинники видаляють шляхом випарювання і залишок повторно розчиняють в етилацетаті та фільтрують. Фільтрат випарюють і очищають за допомогою хроматографії на колонку із силікагелем (елюент: EtOAc:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH; 8,5:1,5:0,1) і одержують рац-транс-2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-фенілпіридин-3-іл)-амін. МС (ІЕ<sup>+</sup>) (ІЕ - іонізація електророзпиленням): m/e=294,4 (МН<sup>+</sup>); препаративний поділ енантіомерів (стовпчик: Chiralpak AD-H 10 напівтемних; (4,6×250 мм), елюент: н-гексан:EtOH 50:50, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, детектор: УФ 210 нм): пік 1: 6,29 хв; пік 2: 20.16 хв.

Приклад 2:

Зазначені нижче сполуки одержують аналогічним чином з використанням підходящих вихідних речовин:

2a) рац-транс-2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-п-толілпіридин-3-іл)-амін. МС (ІЕ<sup>+</sup>): m/e=308 (МН<sup>+</sup>).

2b) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-фенілпіридазин-3-іл)-амін

2c) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-фенілпіридин-2-іл)-амін

2d) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-фенілпіримідин-2-іл)-амін

Приклад 3:

Зазначені нижче сполуки одержують аналогічним чином з використанням підходящих вихідних речовин:

3а) рац-транс-[6-(1H-індол-5-іл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін;  
препаративний поділ енантіомерів (стовпчик: Chiralpak AD 20 напівтемних; (50×500 мм), елюент: н-гексан : CHCl<sub>3</sub>:EtOH 80:20, швидкість потоку: 100 мл/хв, детектор: УФ 200-400 нм): пік 1:40,46 хв; пік 2:78,96 хв.

3b) рац-транс-[6-(1H-індол-5-іл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3с) рац-транс-[5-(1H-індол-5-іл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3d) рац-транс-[5-(1H-індол-5-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3е) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(5-метилтіофен-2-іл)-піридин-3-іл]-амін

3f) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(5-метилтіофен-2-іл)-піридазин-3-іл]-амін

3g) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(5-метилтіофен-2-іл)-піридин-2-іл]-амін

3h) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(5-метилтіофен-2-іл)-піримідин-2-іл]-амін

3i) рац-транс-[6-(2,3-диметил-1H-індол-5-іл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3j) рац-транс-[6-(2,3-диметил-1H-індол-5-іл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3k) рац-транс-[5-(2,3-диметил-1H-індол-5-іл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3l) рац-транс-[5-(2,3-диметил-1H-індол-5-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3m) рац-транс-[6-(1H-індол-6-іл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3n) рац-транс-[6-(1H-індол-6-іл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3o) рац-транс-[5-(1H-індол-6-іл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3р) рац-транс-[5-(1H-індол-6-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3q) рац-транс-[6-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3г) рац-транс-[6-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3s) рац-транс-[5-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3t) рац-транс-[5-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3u) 3q) рац-транс-[6-(2-фтор-4-метилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3v) рац-транс-[6-(2-фтор-4-метилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3w) рац-транс-[5-(2-фтор-4-метилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3x) рац-транс-[5-(2-фтор-4-метилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3y) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-м-толільпіридин-3-іл)-амін

3z) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-м-толільпіридазин-3-іл)-амін

3aa) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-м-толільпіридин-2-іл)-амін

3ab) (2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-м-толільпіримідин-2-іл)-амін

3ac) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(3-нітрофеніл)-піридин-3-іл]-амін

3ad) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(3-нітрофеніл)-піридазин-3-іл]-амін

3ae) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(3-нітрофеніл)-піридин-2-іл]-амін

3af) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(3-нітрофеніл)-піримідин-2-іл]-амін

3ak) рац-транс-[6-(5-етил-2-фторфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3al) рац-транс-[6-(5-етил-2-фторфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3am) рац-транс-[5-(5-етил-2-фторфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3an) рац-транс-[5-(5-етил-2-фторфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ao) рац-транс-(6-бензо[1,3]диоксол-5-іл)піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ар) рац-транс-(6-бензо[1,3]диоксол-5-іл)піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3aq) рац-транс-(5-бензо[1,3]диоксол-5-іл)піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ar) рац-транс-(5-бензо[1,3]диоксол-5-іл)піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3as) рац-транс-[6-(3-метоксифеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3at) рац-транс-[6-(3-метоксифеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3au) рац-транс-[5-(3-метоксифеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3av) рац-транс-[5-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bd) рац-транс-N-{4-[2-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ілокси)-піримідин-5-іл]-феніл}-ацетамід

3be) рац-транс-[6-(2-фтор-5-метокси-4-метилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bf) рац-транс-[6-(2-фтор-5-метокси-4-метилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bg) рац-транс-[5-(2-фтор-5-метокси-4-метилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bh) рац-транс-[5-(2-фтор-5-метокси-4-метилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін  
3bi) рац-транс-[6-(3,5-диметилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін;

препаративний поділ енантіомерів (стовпчик: Chiralpak AD-H 10 напівтемних; (4,6×250 мм), елюент: н-гексан:EtOH:ДЭА (диетаноламін) 50:50:0,5 (про.:про.:про.), швидкість потоку: 1,0 мл/хв, детектор: УФ 220 нм): пік 1:8,25 хв; пік 2:23,57 хв.

3bj) рац-транс-[6-(3,5-диметилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bk) рац-транс-[5-(3,5-диметилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bl) рац-транс-[5-(3,5-диметилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bm) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піридин-3-іл]-амін

3bn) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піридазин-3-іл]-амін

3bo) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-2-іл]-амін

3bp) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піридин-2-іл]-амін

3bq) рац-транс-[6-(3,4-дифторфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3br) рац-транс-[6-(3,4-дифторфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bs) рац-транс-[5-(3,4-дифторфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bt) рац-транс-[5-(3,4-дифторфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bu) рац-транс-[6-(3,4-диметилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bv) рац-транс-[6-(3,4-диметилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bw) рац-транс-[5-(3,4-диметилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bx) рац-транс-[5-(3,4-диметилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3by) рац-транс-[6-(4-фторфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3bz) рац-транс-[6-(4-фторфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ca) рац-транс-[5-(4-фторфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cb) рац-транс-[5-(4-фторфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cc) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(3-трифторметоксифеніл)-піридин-3-іл]-амін

3cd) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(3-трифторметоксифеніл)-піридазин-3-іл]-амін

3ce) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(3-трифторметоксифеніл)-піридин-2-іл]-амін

3cf) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(3-трифторметоксифеніл)-піримідин-2-іл]-амін

3cg) рац-транс-[6-(1Н-індол-4-іл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ch) рац-транс-[6-(1Н-індол-4-іл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ci) рац-транс-[5-(1Н-індол-4-іл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cj) рац-транс-[5-(1Н-індол-4-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ck) рац-транс-[6-(4-етилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cl) рац-транс-[6-(4-етилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cm) рац-транс-[5-(4-етилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cn) рац-транс-[5-(4-етилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3co) рац-транс-[6-(3,4-диметоксифеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cp) рац-транс-[6-(3,4-диметоксифеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cq) рац-транс-[5-(3,4-диметоксифеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cr) рац-транс-[5-(3,4-диметоксифеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cs) рац-транс-[6-(3-фтор-4-метилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ct) рац-транс-[6-(3-фтор-4-метилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cu) рац-транс [5-(3-фтор-4-метилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cv) рац-транс-[5-(3-фтор-4-метилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cw) рац-транс-[6-(2,5-диметоксифеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cx) рац-транс-[6-(2,5-диметоксифеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cy) рац-транс-[5-(2,5-диметоксифеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3cz) рац-транс-[5-(2,5-диметоксифеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3da) рац-транс-[6-(3-хлорфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3db) рац-транс-[6-(3-хлорфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3dc) рац-транс-[5-(3-хлорфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ed) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(1Н-пірроло[2,3-  
b]піридин-5-іл)-піридазин-3-іл]-амін

3ee) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(1Н-пірроло[2,3-  
b]піридин-5-іл)-піридин-2-іл]-амін

3ef) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(1Н-пірроло[2,3-  
b]піридин-5-іл)-піримідин-2-іл]-амін

3eg) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-тіофен-2-ілпіридин-3-іл]-амін

3eh) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-тіофен-2-ілпіридазин-3-іл]-амін

3ei) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-тіофен-2-ілпіридин-2-іл]-амін

3ej) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-тіофен-2-ілпіримідин-2-іл]-амін

3ek) рац-транс-(6-дibenзотіофен-4-ілпіридин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3el) рац-транс-(6-дibenзотіофен-4-ілпіридазин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3em) рац-транс-(5-дibenзотіофен-4-ілпіридин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3en) рац-транс-(5-дibenзотіофен-4-ілпіримідин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3eo) рац-транс-(6-бензо[b]тіофен-3-ілпіридин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ep) рац-транс-(6-бензо[b]тіофен-3-ілпіридазин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3eq) рац-транс-(5-бензо[b]тіофен-3-ілпіридин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3er) рац-транс-(5-бензо[b]тіофен-3-ілпіримідин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3es) рац-транс-(6'-метокси-[2,3']біпіридиніл-5-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3et) рац-транс-[6-(6-метоксипіридин-3-іл)-піридазин-3-іл]-[2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3eu) рац-транс-(6'-метокси-[3,3']біпіридиніл-6-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ev) рац-транс-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-піримідин-2-іл]-[2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ew) рац-транс-[6-(1-бензил-1Н-індол-5-іл)-піридин-3-іл]-[2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ex) рац-транс-[6-(1-бензил-1Н-індол-5-іл)-піридазин-3-іл]-[2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ey) рац-транс-[5-(1-бензил-1Н-індол-5-іл)-піридин-2-іл]-[2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ez) рац-транс-[5-(1-бензил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-2-іл]-[2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fa) рац-транс-(6-дibenзофуран-4-ілпіридин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fb) рац-транс-(6-дibenзофуран-4-ілпіридазин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fc) рац-транс-(5-добензофуран-4-ілпіридин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fd) рац-транс-(5-добензофуран-4-ілпіримідин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fe) рац-транс-[6-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ff) рац-транс-[6-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fg) рац-транс-[5-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fh) рац-транс-[5-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fi) рац-транс-[6-[1-(4-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл]-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fj) рац-транс-[6-[1-(4-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл]-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fk) рац-транс-[5-[1-(4-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл]-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fl) рац-транс-[5-[1-(4-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл]-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fm) рац-транс-[6-(4-метоксифеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fn) рац-транс-[6-(4-метоксифеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fo) рац-транс-[5-(4-метоксифеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fp) рац-транс-[5-(4-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fq) рац-транс-(6-біфеніл-4-ілпіридин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fr) рац-транс-(6-біфеніл-4-ілпіридазин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fs) рац-транс-(5-біфеніл-4-ілпіридин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ft) рац-транс-(5-біфеніл-4-ілпіримідин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3fu) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(3-трифторметилфеніл)-піридин-3-іл]-амін

3fv) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[6-(3-трифторметилфеніл)-піридазин-3-іл]-амін

3fw) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(3-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл]-амін

3fx) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-[5-(3-трифторметилфеніл)-піримідин-2-іл]-амін

3fy) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-хінолін-5-ілпіридин-3-іл)-амін

3fz) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(6-хінолін-5-ілпіридазин-3-іл)-амін

3ga) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-хінолін-5-ілпіридин-2-іл)-амін

3gb) рац-транс-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-хінолін-5-ілпіримідин-2-іл)-амін

3gc) рац-транс-[6-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-5-іл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gd) рац-транс-[6-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-5-іл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3ge) рац-транс-[5-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-5-іл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gf) рац-транс-[5-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-5-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gg) рац-транс-(6-бензо[b]тіофен-2-ілпіридин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gh) рац-транс-(6-бензо[b]тіофен-2-ілпіридазин-3-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gi) рац-транс-(5-бензо[b]тіофен-2-ілпіридин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gj) рац-транс-(5-бензо[b]тіофен-2-ілпіримідин-2-іл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gk) рац-транс-[6-(1H-індол-2-іл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gl) рац-транс-[6-(1H-індол-2-іл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gm) рац-транс-[5-(1H-індол-2-іл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gn) рац-транс-[5-(1H-індол-2-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3go) рац-транс-5-[5-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іламіно)-піридин-2-іл]-тіофен-2-карбонітрил

3gp) рац-транс-5-[6-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іламіно)-піридазин-3-іл]-тіофен-2-карбонітрил

3gq) рац-транс-5-[6-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іламіно)-піридин-3-іл]-тіофен-2-карбонітрил

3gr) рац-транс-5-[2-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іламіно)-піримідин-5-іл]-тіофен-2-карбонітрил

3gs) рац-транс-[6-(4-метансульфонілфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gt) рац-транс-[6-(4-метансульфонілфеніл)-піридазин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gu) рац-транс-[5-(4-метансульфонілфеніл)-піридин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gv) рац-транс-[5-(4-метансульфонілфеніл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін

3gw) рац-транс-[6-(4-хлорфеніл)-піридин-3-іл]-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін; препаративний поділ енантіомерів (стовпчик: Chiralcel OD-H 5 напівтемних; (4,6×250 мм), розчинник А: н-гексан:EtOH 95:5 (про.:про.) + 0,1% ДЕА, розчинник В: EtOH, сполука розчинника: 85% А, 15% В (про.:про.), швидкість потоку: 1,0 мл/хв, детектор: УФ 270 нм): пік 1:7,85 хв; пік 2:17,56 хв.

Приклад 4: (2,4-диметоксифеніл)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-фенілпіримідин-2-іл)-амін

2-Метил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-он (500 мг, 3,59 ммоль) і 2,4-диметоксибензиламін (1,2 г, 7,18 ммоль) розчиняють у безводному 1,2-дихлоретані (10 мл). Додають триацетоксиборогідрид натрію (1,1 г, 5,0 ммоль), а потім крижану оцтову кислоту (0,21 мл, 3,59 ммоль) і отриману спінену суспензію перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Реакцію зупиняють шляхом додавання 1 М NaOH і шари розділяють. Водну фазу додатково екстрагують етилацетатом. Органічні порції поєднують, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищену реакційну суміш очищають за допомогою хроматографії [елюент: градієнтний режим: 10-30% MeOH/Et<sub>3</sub>N (9:1) в EtOAc] і одержують чистий (2,4-диметоксибензил)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін.

(2,4-Диметоксибензил)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін (70 мг, 0,24 ммоль) і 5-бромхлорпіримідину (93 мг, 0,48 ммоль) розчиняють в 1,4-діоксані (1 мл). Додають крижану оцтову кислоту (42 мкл, 0,72 ммоль) і реакційну суміш перемішують при нагріванні мікрохвильовим випромінюванням до 150°C протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, повторно розчиняють в EtOAc і промивають 1 водним розчином карбонату натрію. Органічну фазу сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищену реакційну суміш очищають за допомогою хроматографії [елюент: градієнтний режим: 10-30% MeOH/Et<sub>3</sub>N (9:1) в EtOAc] і одержують чистий (5-бромпіримідин-2-іл)-(2,4-диметоксибензил)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін.

(5-Бромпіримідин-2-іл)-(2,4-диметоксибензил)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-амін (30 мг, 66 мкмоль), ацетат палладію(II) (1 мг, 3,2 мкмоль), фторид калію (12 мг, 198 мкмоль) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл (1,6 мг, 6,4 мкмоль) поєднують і тричі продувають аргонном з використанням вакууму. Додають безводний ТГФ (1 мл) і реакційну суміш перемішують при нагріванні мікрохвильовим випромінюванням до 110°C протягом 40 хв. Неочищену реакційну суміш вводять безпосередньо в стовпчик із силікагелем і хроматографують [елюент: градієнтний режим: 5-20% MeOH/Et<sub>3</sub>N (9:1) в EtOAc] і одержують чистий (2,4-диметоксибензил)-(2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-(5-фенілпіримідин-2-іл)-амін. МС ( $\text{IE}^+$ ):  $m/e=445,3$  ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 5: М'які капсули

5000 Капсул з м'якого желатину, кожна з яких у якості активного інгредієнту містить 0,05 г однієї зі сполук формули (I), зазначених у попередніх прикладах, готують у такий спосіб:

Сполука: Активний інгредієнт: 250 г, Lauroglykol®: 2 л.

Методика приготування: Подрібнений у порошок активний інгредієнт суспендують в Lauroglykol® (лаурат пропіленгліколю, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) і розмелюють у пристрої для мокрого розмелу з одержанням часток розміром приблизно від 1 до 3 мкм. Потім порції суміші по 0,419 г поміщають у капсули з м'якого желатину за допомогою машини для наповнення капсул.