



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92327 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/435

A61K 31/438

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/501

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-АРИЛДІАЗАСПІРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТЕЙ

1

2

(21) a200702904

(22) 18.08.2005

(24) 25.10.2010

(86) PCT/US2005/029371, 18.08.2005

(31) 60/603,479

(32) 20.08.2004

(33) US

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) БХАТТІ БАЛВІНДЕР СІНГХ, US, ГАТТО ГРЕ-ГОРІ ДЖ., US, КЛЮЦИК ЙОЗЕФ, US

(73) ТАРГАСЕПТ, ІНК., US

(56) WO 01/77100 A (PFIZER PRODUCTS INC; ARNOLD, ERIC, PLATT; CHAPPIE, THOMAS, ALLEN; HUAN), 18.10.2001

WO 2004/005293 A (TARGACEPT, INC; BHATTI, BALWINDER, S; MILLER, CRAIG, H; SCHMIDT, JEFFR), 15.01.2004

EP0970957 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 12.01.2000

WO 94/20500 A (PFIZER INC; DESAI, MANOJ, C; VINCENT, LAWRENCE, A), 15.09.1994

WO 01/30780 A (COR THERAPEUTICS, INC; SCARBOROUGH, ROBERT, M; MEHROTA, MUKUND; PANDEY), 03.05.2001

(57) Спосіб лікування лікарської залежності, нікотинної залежності і/або ожиріння, що включає введення ефективної кількості 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану або його фармацевтично прийнятної солі.

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США №60/603479, опублікованої 20 серпня 2004.

Даний винахід стосується нікотинних антагоністів, зокрема, антагоністів і неповних антагоністів, які мають більшу потенційну антагоністичну активність відносно вивільнення допаміну, ніж $\alpha_4\beta_2$ -рецептор, фармацевтичних композицій, що включають ці сполуки, і застосування цих сполук для лікування залежності, включаючи залежність від паління, залежність від наркотичних речовин і інших лікарських засобів, і ожиріння, що виникає після припинення прийому лікарських засобів.

Залежність від паління являє собою складне явище, що, як думають, включає посилення когнітивних здібностей, психологічне обумовлювання, адаптацію до стресу, що підкріплюють властивості й полегшення від усунення негативних симптомів. Отже, терапевтичне лікування залежності від паління являє собою дуже складне завдання.

Нікотин, що міститься в тютюні, може бути частково відповідальним за труднощі, з якими сти-

каються деякі індивідууми в процесі подолання залежності від паління. Були розроблені численні способи допомоги в припиненні паління, включаючи зменшення споживання із часом, і надання альтернативних засобів подачі нікотину, включаючи жуйки й шкірні пластири.

Нейронні нікотинні ацетилхолінові рецептори (nACh) широко поширені у всій центральній і периферійній нервовій системі, включаючи деякі ділянки головного мозку. Два найбільш відомі підтипи nACh ЦНС являють собою $\alpha_4\beta_2$ і α_7 . Однак перевага конкретного підтипу нікотинних рецепторів у головному мозку не обов'язково відбиває його функціональну важливість. Наприклад, думають, що підтипи, що містять $\alpha_3\beta_2$ -рецептори, незважаючи на їхню малу поширеність у головному мозку, є, щонайменше, частково відповідальними за посередництво у вивільненні допаміну, ґрунтуючись на дослідженнях, у яких антагоністи цих рецепторів (тобто бунгаротоксин і α -коноксин) частково інгібують вивільнення допаміну (Dworsin et al., J. Pharm. Ex. Ther., 10(10): 1561-1581 (2000)).

(13) C2

(11) 92327

(19) UA

Відповідно, припускається, що в смугастому тілі існує безліч підтипів рецепторів, включених у вивільнення допаміну, що індукується нікотинном. Нікотинові антагоністи, що діють проти одного або декількох із цих рецепторів, добре відомі в даній галузі техніки й описані, наприклад, в Dwoskin et al., *J. Pharm. Ex. Ther.* 298(2): 395 (2001).

Один з фармацевтичних підходів до стимулювання припинення паління, включає блокування нікотинного сигналу від тютюну іншим агентом, таким як бупропріон. У низьких мікромолярних концентраціях бупропріон неконкурентно інгібує $\alpha_3\beta_2$, $\alpha_4\beta_2$ і α_7 nACh і в даний час реалізується на ринку як засіб, що сприяє припиненню паління. Інші неконкурентні нікотинові антагоністи також розглядалися як підхід до припинення паління. Однією з теорій є те, що нікотинові антагоністи блокують сигнал підкріплення від нікотину, пов'язаний із залежністю від паління. Мекаміламін, антагоніст $\alpha_4\beta_2$ і α_7 -рецепторів, являє приклад нікотинного антагоніста, що використовували окремо й у комбінації з терапією заміни нікотину, щоб сприяти припиненню паління.

Незважаючи на відомі способи лікування залежності від паління, залишається інтерес до нових способів і фармацевтичних композицій для лікування залежності від паління.

Також важко перебороти залежність від інших сполук, включаючи опіати, кокаїн і інші заборонені лікарські засоби. Для подолання залежності від зазначених заборонених лікарських засобів пропонували використовувати мекаміламін і інші нікотинові сполуки (див., наприклад, Reid, *Neuropsychopharmacology*, 20(3): 297-307 (1999); Campiani et al., *J. Med. Chem.*, 46: 3822-39 (2003) (обговорення ролі D3/D2-рецепторів допаміну), Chi and de Wit H, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27: 780-786 (2003); Pilla et al., *Nature*, 400: 371-5 (1999) (обговорення ролі неповного ароніста D3 рецептора допаміну); Reid et al., *Neuropsychopharmacology*, 20: 297-307 (1999); Slemmer et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295: 321-327 (2000); Vorel et al., *J. Neurosci.*, 22: 9595-603 (2002) (обговорення того, як антагонізм до D3-рецепторів допаміну пригнічує пошук кокаїну й посилене кокаїном "заохочення" мозку в щурів), Zachariou et al., *Neuropsychopharmacology*, 24: 576-589 (2001), зміст кожного з яких включений в даний опис у всій своїй повноті як посилання).

Збільшення ваги часто пов'язане із припиненням прийому лікарського засобу (див., наприклад, Dwoskin et al., "Recent developments in neuronal nicotinic acetylcholine receptor antagonists". *Exp. Opin. Ther. Patents* 10: 1561-1581 (2000)). Було б бажаним розробити способи й композиції, які перешкоджають такому збільшенню ваги.

Передбачається, що вивільнення допаміну пов'язане із психологічною "компенсацією", пов'язаною зі споживанням зазначених речовин, до яких виникає залежність. Для лікування залежностей було запропоновано використати модуляцію вивільнення допаміну. Модуляція $\alpha_4\beta_2$ -рецептора являє собою один зі способів модуляції вивільнення допаміну, і може бути, щонайменше, частиною механізму, завдяки якому мекаміламін є ефектив-

ним при лікуванні медикаментозної залежності. Однак у деяких випадках може бути бажаним модулювати вивільнення допаміну без антагонізації активності $\alpha_4\beta_2$ -рецепторів. Таким чином, викликає інтерес придатність безлічі лігандів, які з високою афінністю й селективністю зв'язуються з рецепторами, які відрізняються від $\alpha_4\beta_2$, і які модулюють вивільнення допаміну.

Крім того, обмеження деяких нікотинних сполук полягає в тому, що вони пов'язані з різними небажаними побічними ефектами, наприклад, стимуляцією м'язових і гангліонарних рецепторів. Було б бажаним мати сполуки, композиції й способи для попередження й/або лікування медикаментозної залежності, спонукання до припинення паління, і які перешкоджають ожирінню, пов'язаному з подоланням залежності, у яких сполуки фармакологічно проявляють корисний ефект (наприклад, інгібування секреції допаміну), без значимих асоційованих побічних ефектів.

Даний винахід надає такі сполуки, композиції й способи.

Розкрито сполуки, фармацевтичні композиції й способи лікування нікотинної залежності, медикаментозної залежності й/або ожиріння, пов'язаного із припиненням прийому лікарського засобу й/або нікотину. Сполуки функціонують, зменшуючи вивільнення допаміну, по суті не зачіпаючи $\alpha_4\beta_2$ -рецептори. Зменшення вивільнення допаміну приводить до зниження психологічної "компенсації", пов'язаної із введенням нікотину або заборонених лікарських засобів і в такий спосіб допомагає перебороти залежність.

Сполуки являють собою N-арилдіазаспіроциклічні сполуки, місточкові аналоги N-гетероарилдіазаспіроциклічних сполук або проліки або метаболіти цих сполук. Арильна група може являти собою п'яти- або шестичленне гетероциклічне кільце (гетероарил). Приклади N-арилдіазаспіроциклічних сполук включають 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан і 1-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан. Приклади місточкових аналогів N-гетероарилдіазаспіроциклічних сполук включають 1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін].

Сполуки й композиції можуть застосовуватися для лікування й/або попередження великої розмаїтості станів або порушень, зокрема, таких порушень, які характеризуються дисфункцією нікотинної холінергічної нейротрансмісії, включаючи порушення, що стосуються нейромодуляції вивільнення нейротрансмітерів, наприклад, вивільнення допаміну. Порушення ЦНС, які характеризуються змінами в нормальному вивільненні нейротрансмітерів, являють собою інший приклад порушень, які можна вилікувати й/або попередити. Сполуки й композиції також можуть бути використані для полегшення болю. Способи включають введення суб'єктові ефективної кількості N-арилдіазаспіроциклічної сполуки, місточкового аналога N-гетероарилдіазаспіроциклічної сполуки або проліків або їх метаболіту для полегшення конкретного порушення.

Фармацевтичні композиції включають ефективну кількість сполук, розкритих у даному описі. При

використанні ефективної кількості сполуки можуть викликати в суб'єкта зниження вивільнення допаміну, не проявляючи властивостей підвищеної чутливості.

Фармацевтичні композиції забезпечують терапевтично сприятливу дію на індивідуумів, які страждають від таких порушень і які мають клінічні прояви таких порушень. Передбачається, що терапевтичні композиції безпечні й ефективні для лікування зазначених порушень.

Вищенаведені й інші аспекти даного винаходу докладно пояснені в нижчеподаному докладному описі й прикладах.

Розкрито сполуки, фармацевтичні композиції, що включають ці сполуки, і способи їхнього виготовлення й застосування.

Нижченаведені визначення корисні для розуміння границь і меж даного винаходу, як розкрито в даному описі.

Як використовується в даному описі, "алкіл" належить до алкільних радикалів із прямим або розгалуженим ланцюгом, що включає C₁-C₈, переважно C₁-C₅, наприклад, метил, етил або ізопропіл; "заміщений алкіл" належить до алкільних радикалів, що додатково несуть одну або кілька груп, що заміщають, таких як гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, арил, гетероцикло, галоген, аміно, карбоксил, карбаміл, ціано й т.п.; "алкеніл" належить до вуглеводневих радикалів із прямим або розгалуженим ланцюгом, що включає C₁-C₈, переважно C₁-C₅, і що мають, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець; "заміщений алкеніл" належить до алкенільних радикалів, що додатково несуть одну або декілька груп, що заміщають, як визначено вище; "циклоалкіл" належить до радикалів, що містять насичені або ненасичені, неароматичні, циклічні кільця, що містять три-вісім атомів вуглецю, переважно три-шість атомів вуглецю; "заміщений циклоалкіл" стосується циклоалкільних радикалів, що додатково несуть одну або декілька груп, що заміщають, як визначено вище; "арил" належить до ароматичних радикалів, що мають шість-десять атомів вуглецю; "заміщений арил" належить до арильних радикалів, що додатково несуть одну або декілька груп, що заміщають, як визначено вище; "алкіларил" належить до алкілзаміщених арильних радикалів; "заміщений алкіларил" належить до алкіларильних радикалів, що додатково несуть одну або декілька груп, що заміщають, як визначено вище; "арилалкіл" належить до арилзаміщених алкільних радикалів; "заміщений арилалкіл" належить до арилалкільних радикалів, що додатково несуть одну або декілька груп, що заміщають, як визначено вище; "гетероцикліл" належить до насичених або ненасичених циклічних радикалів, що містять один або декілька гетероатомів (наприклад, O, N, S) у вигляді частини кільцевої структури й що мають два-сім атомів вуглецю в кільці; "заміщений гетероцикліл" належить до гетероциклільних радикалів, що додатково несуть одну або декілька груп, що заміщають, як визначено вище.

Як використовується в даному описі, "агоніст" являє собою речовину, що стимулює свого зв'язувального партнера, звичайно рецептор.

Стимуляція визначена в контексті конкретного дослідження, або може бути очевидною з літератури, обговорюваної в даному описі, де дається порівняння з фактором або речовиною, що приймається як "агоніст" або "антагоніст" конкретного зв'язувального партнера по суті в аналогічних обставинах, як очевидно фахівцям у даній галузі техніки. Стимуляція може бути визначена відносно посилення конкретного ефекту або функції, що індукується взаємодією агоніста або неповного агоніста із зв'язувальним партнером і може включати алостеричні ефекти.

Як використовується в даному описі, "антагоніст" являє собою речовину, що інгібує свого зв'язувального партнера, звичайно рецептор. Інгібування визначене в контексті конкретного дослідження, або може бути очевидним з літератури, обговорюваної в даному описі, де дається порівняння з фактором або речовиною, що приймається як "агоніст" або "антагоніст" конкретного зв'язувального партнера по суті в аналогічних обставинах, як очевидно фахівцям у даній галузі техніки. Інгібування може бути визначене відносно зменшення конкретного ефекту або функції, що індукується взаємодією антагоніста із зв'язувальним партнером і може включати алостеричні ефекти.

Як використовується в даному описі, "неповний агоніст" являє собою речовину, що забезпечує рівень стимуляції свого зв'язувального партнера, що є проміжним між рівнем стимуляції повного або абсолютного антагоніста й агоніста, визначеного за допомогою будь-якого загальноприйнятого стандарту для агоністичної активності.

Як використовується в даному описі, "неповний антагоніст" являє собою речовину, що забезпечує рівень інгібування свого зв'язувального партнера, що є проміжним між рівнем інгібування повного або абсолютного антагоніста й неактивного ліганду.

Очевидно, що стимуляція, і в цьому випадку інгібування, визначена по суті для будь-якої речовини або категорії речовин, призначених для визначення як агоністів, антагоністів або неповних агоністів. Як використовується в даному описі, "внутрішня активність" або "ефективність" стосується деяких показників біологічної ефективності комплексу зв'язувальних партнерів. Щодо рецепторної фармакології, контекст, у якому варто визначати внутрішню активність або ефективність буде залежати від контексту комплексу зв'язувальних партнерів (наприклад, рецептор/ліганд) і аналізу активності, релевантної для конкретного біологічного результату. Наприклад, у деяких випадках, внутрішня активність може змінюватися залежно від залученої конкретної другої сигнальної системи. Див. Hoyer D. і Boddeke, H., Trends Pharmacol Set. 14(7): 270-5 (1993). Де такі контекстуально специфічні оцінки є релевантними і яким чином вони можуть бути релевантними в контексті даного винаходу, очевидно фахівцям у даній галузі техніки.

Як використовується в даному винаході, нейротрансмітери, вивільнення яких опосередковується сполуками, розкритими в даному описі,

включають без обмежень ацетилхолін, допамін, норепінефрин, серотонін і глутамін, і сполуки, розкриті в даному описі, функціонують як агоністи або неповні агоністи для одного або декількох nACh центральної нервової системи (ЦНС).

I. Сполуки

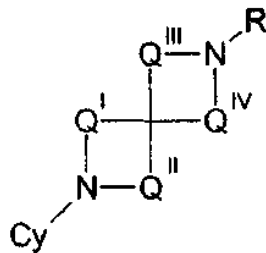
Сполуки являють собою N-арилдіазаспіроциклічні сполуки, місточкові аналоги N-гетероарилдіазаспіроциклічних сполук, проліки або метаболіти цих сполук і їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки можуть зв'язувати й модулювати нікотинові ацетилхолінові рецептори в головному мозку пацієнта, у кортексі, гіпокампі, таламусі, базальних гангліях і спинному мозку. При такому зв'язуванні сполуки проявляють фармакологію нікотину й, зокрема, можуть антагонізувати вивільнення допаміну в ефективних концентраціях, які по суті не антагонізують $\alpha_4\beta_2$ -рецептор.

Константи зв'язування рецепторів надають показник здатності сполуки зв'язуватися з половиною релевантних рецепторних ділянок деяких клітин головного мозку пацієнта. Див., наприклад, Cheng et al., Biochem. Pharmacol. 22: 3099 (1973). Константи зв'язування рецепторів сполук, розкритих у даному описі, для одного або декількох рецепторів, які відрізняються від $\alpha_4\beta_2$ -рецептора, які опосередковують вивільнення допаміну, звичайно перевищують приблизно 0,1нМ, часто перевищують приблизно 1нМ і найбільш часто перевищують приблизно 10нМ, і бувають менше за приблизно 100мкМ. Часто - менше за приблизно 10мкМ і найбільш часто - менше за приблизно 5мкМ. Кращі сполуки звичайно мають константи зв'язування рецепторів менше, ніж приблизно 2,5мкМ, іноді менше, ніж приблизно 1мкМ і можуть бути менше, ніж приблизно 100нМ.

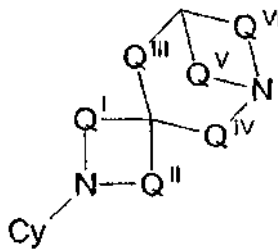
Переважно, сполуки можуть долати гематоенцефалічний бар'єр і в такий спосіб проникати в центральну нервову систему пацієнта. Значення $\log P$ надають показник здатності сполуки проходити крізь пористу перегородку, таку як біологічна мембрана, включаючи гематоенцефалічний бар'єр. Див., наприклад, Hansch et al., J. Med. Chem. 11:1 (1968). Звичайні значення $\log P$ для сполук, розкритих у даному описі, у загальному випадку перевищують приблизно -0,5, часто перевищують приблизно 0 і найбільш часто перевищують приблизно 0,5 і звичайно бувають нижче приблизно 3, часто - нижче приблизно 2 і найбільш часто - нижче приблизно 1.

В одному з варіантів здійснення сполуки мають структуру, представлену нижче формулою 1:



Формула 1

У формулі Q^I являє собою $(CZ_2)_u$, Q^{II} являє собою $(CZ_2)_v$, Q^{III} являє собою $(CZ_2)_w$ і Q^{IV} являє собою $(CZ_2)_x$, де u, v, w і x окремо дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4, переважно 0, 1, 2 або 3. R являє собою водень, нижчий алкіл, ацил, алкоксикарбоніл або арилоксикарбоніл, переважно водень або нижчий алкіл. Коли значення u дорівнює 0, значення v повинне бути більше 0, і у випадку формули 1, коли значення w дорівнює 0, значення x повинне бути більше 0. Крім того, значення u, v, w і x вибирають таким чином, щоб діазаспіроциклічне кільце містило 7, 8, 9, 10 або 11 членів, переважно 8, 9 або 10 членів.

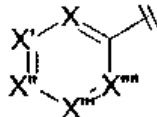


Формула 2

В іншому варіанті здійснення сполуки представлений формулою 2, наведеною вище. У формулі 2 Q^I являє собою $(CZ_2)_u$, Q^{II} являє собою $(CZ_2)_v$, Q^{III} являє собою $(CZ_2)_w$, Q^{IV} являє собою $(CZ_2)_x$, Q^V являє собою $(CZ_2)_y$ і Q^VI являє собою $(CZ_2)_z$, де u, v, w, x, y і z окремо дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4, переважно - 0, 1 або 2. Значення u, v, w, x, y і z вибирають таким чином, щоб місточкове діазаспіроциклічне кільце мало 8, 9, 10, 11, 12 або 13 членів, переважно 9, 10, 11 або 12 членів. У випадку формули 2 значення w і x одночасно можуть дорівнювати 0. Крім того, R являє собою водень, нижчий алкіл, ацил, алкоксикарбоніл або арилалкоксикарбоніл, переважно водень або нижчий алкіл.

Кожний окремий Z представляє або водень, або прийнятний вид замісника, що не є воднем (наприклад, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, арил, заміщений арил, алкіларил, заміщений алкіларил, арилалкіл або заміщений арилалкіл; але переважно нижчий алкіл або арил).

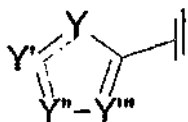
У будь-якій з формул Su представляє прийнятне п'яти- або шестичленне гетероароматичне кільце. В одному з варіантів здійснення Su являє собою шестичленне кільце формули:



Кожний з X, X', X'', X''' і X'''' окремо являють собою азот, азот, зв'язаний з киснем (наприклад, функціональну групу N-оксид або N-O), або вуглець, зв'язаний із замісником. Не більш ніж три з X, X', X'', X''' і X'''' являють собою азот або азот, зв'язаний з киснем, і переважним є, щоб тільки один або два з X, X', X'', X''' і X'''' являли собою азот або азот, зв'язаний з киснем. Крім того, найбільш переважно, щоб не більш ніж один з X, X', X'', X''' і X'''' являв собою азот, зв'язаний з киснем; і у випадку, якщо один з таких видів являє собою азот,

зв'язаний з киснем, то переважним є, щоб таким видом був X''' . Найбільше переважно, щоб X''' являв собою азот. У деяких кращих випадках як X' , так і X''' являють собою азот. Звичайно X , X'' і X''' являють собою вуглець, зв'язаний із замісником, і звичайним є, щоб вид замісника при X , X'' і X''' являв собою водень. У деяких інших переважних сполуках, у яких X''' являє собою вуглець, зв'язаний із замісником, наприклад воднем, X і X'' , обое, являють собою азот. У деяких інших переважних сполуках, де X' являє собою вуглець, зв'язаний із замісником, наприклад, воднем, X і X''' , обидва являють собою азот.

В інших варіантах здійснення Su являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, таке як пірол, фуран, тіофен, ізоксазол, ізотіазол, оксазол, тіазол, піразол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол і 1,2,4-тріазол. Інші приклади таких кілець описані в патенті США №6022868 Olesen et al., зміст якого включений в даний опис у всій своїй повноті як посилання. Один зі способів зображення Su є наступним:



де Y і Y'' окремо являють собою азот, азот, зв'язаний із замісником, кисень, сірку або вуглець, зв'язаний із замісником, і Y' і Y''' являють собою азот або вуглець, зв'язаний із замісником. Пунктирні лінії вказують, що зв'язки (між Y і Y' і між Y' і Y''') можуть бути або одинарними, або подвійними зв'язками. Однак, якщо зв'язок між Y і Y' являє собою одинарний зв'язок, то зв'язок між Y' і Y''' повинен бути подвійним, і навпаки. У випадку, при якому Y або Y'' являє собою кисень або сірку, тільки один з Y і Y'' являє собою або кисень, або сірку. Щонайменше, один з Y , Y' , Y'' і Y''' повинен бути киснем, сіркою, азотом або азотом, зв'язаним із замісником. Переважним є, щоб не більш ніж три з Y , Y' , Y'' і Y''' являли собою кисень, сірку, азот або азот, зв'язаний із замісником. Більш переважним є, щоб, щонайменше, один, але не більш ніж три з Y , Y' , Y'' і Y''' являли собою азот.

Замісники, зв'язані з кожним з X , X' , X'' , X''' , X'''' , Y , Y' , Y'' і Y''' (коли будь-який являє собою вуглець, зв'язаний із замісником, або азот, зв'язаний із замісником), звичайно мають значення σ_m між приблизно -0,3 і приблизно 0,75, часто між приблизно -0,25 і приблизно 0,6; і кожне значення σ_{in} окремо може дорівнювати 0 або не дорівнювати нулю; як визначено згідно Hansch et al., Chem. Rev. 91: 165(1991).

Приклади прийнятних видів замісників, зв'язаних з кожним з X , X' , X'' , X''' , X'''' , Y , Y' , Y'' і Y''' (коли будь-який являє собою вуглець, зв'язаний із замісником, або азот, зв'язаний із замісником), включають водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, гетероциклі, заміщений гетероциклі, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, алкіларил, заміщений алкіларил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, галоген (наприклад, F, Cl, Br або I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NRR'', -NR'C(=O)R'', -

C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')_n(=O)R', -O(CR'R'')_nNR'C(=O)R', -O(CRR'')_nNR'SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'' і -NR'SO₂R'', де R' і R'' окремо являють собою водень, нижчий алкіл (наприклад, алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що включає C₁-C₈, переважно C₁-C₅, такі як метил, етил або ізопропіл), циклоалкіл, гетероциклі, арил або арилалкіл (такий як бензил), а г дорівнює цілому числу від 1 до 6. R' і R'' можуть бути об'єднані для формування циклічної функціональної групи. Термін "заміщений", як він застосовується для алкілу, арилу, циклоалкілу й т.п., стосується замісників, описаних вище, починаючи з галогену й закінчуючи -NR'SO₂R''.

Приклади, прийнятних Su груп включають 3-піридил (незаміщений або заміщений в 5 і/або 6 позиції(позиціях) будь-яким з вищезгаданих замісників), 5-піримідиніл (незаміщений або заміщений в 2-й позиції будь-яким з вищезгаданих замісників), 4- і 5-ізоксазоліл, 4- і 5-ізотіазоліл, 5-оксазоліл, 5-тіазоліл, 5-(1,2,4-оксадіазоліл), 2-(1,3,4-оксадіазоліл) або 3-(1,2,4-тріазоліл).

Характерні арильні групи включають феніл, нафтил, фураніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, хінолініл і індоліл. Інші характерні ароматичні кільцеві системи являють собою набір, наведений в Gibson et al., J., Med. Chem. 39: 4065 (1996). Будь-який з видів, що містять таку ароматичну групу, може бути заміщений, щонайменше, однією групою з вищевказаних замісників, які зв'язані з x' і т.п. Типові представники по суті включають алкіл, арил, галоген, гідрокси, алкокси, арилокси або амінозамісник.

Суміжні замісники при X , X' , X'' , X''' , X'''' , Y , Y' , Y'' і Y''' (якщо є замісник) можуть поєднуватися для формування одного або декількох насичених або ненасичених, заміщених або незаміщених карбоциклічних або гетероциклічних кілець, що містять без обмеження або ацетильну, кетальну, амінну, кетонну, лактонну, лактамову, карбаматну або карбомідну функціональні групи.

Сполуки можуть зустрічатися в стереоізомерних формах, що включають як окремі енантіомери, так і рацемічні суміші таких сполук, а також суміші з різним ступенем надлишку енантіомерів.

Сполуки можуть бути у вигляді вільної основи або у вигляді солі (наприклад, у вигляді фармацевтично прийнятних солей). Приклади відповідних фармацевтично прийнятних солей включають неорганічні кислотні адитивні солі, такі як сульфат, фосфат і нітрат; органічні кислотні адитивні солі, такі як ацетат, галактарат, пропіонат, сукцинат, лактат, гліколят, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат, метансульфонат, п-толуолсульфонат і аскорбат; солі з кислими амінокислотами, такими як аспартат і глутамат; солі лужних металів, таких як натрій і калій; солі лужноземельних металів, таких як магній і кальцій; солі амонію; солі органічних основ, таких як триметиламін, триетиламін, піридин, піколін, дициклогексиламін і N,N'-дибензилетилендіамін; і солі з основними амінокислотами, такими як лізин і аргінін. У деяких випадках солі можуть являти собою гідрати або спиртові сольвати. Стехіометрія солі може змінюватися

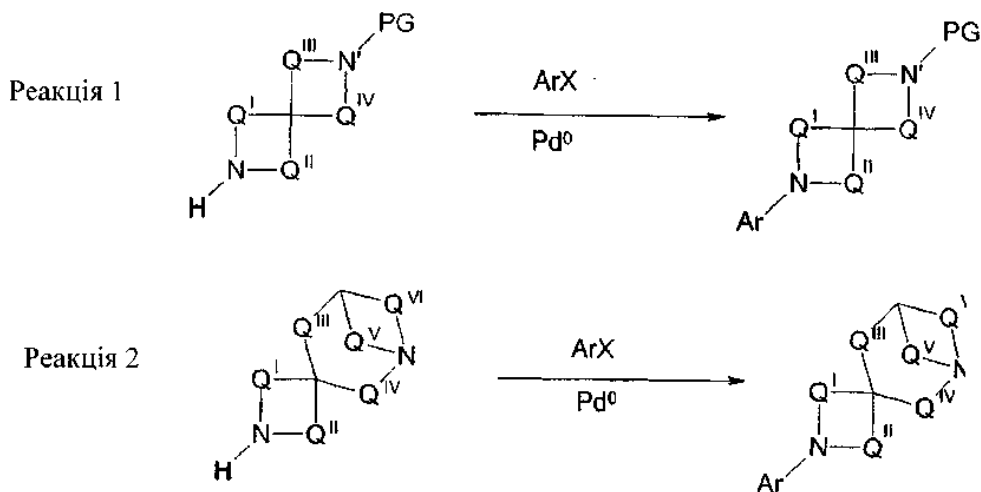
залежно від природи компонентів. Характерні солі представлені, як описано в патентах США №5597919. Dull et al., 5616716 Dull et al. і 5663356 Ruecroft et al., розкриття яких наведене в даному описі у всій своїй повноті як посилання.

Характерні сполуки включають наступні:
 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-піримідиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-ізоксазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-ізотіазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-(1,2,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(2-(1,3,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(2-піразиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(3-піридазиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-метокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-циклопентилокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-(4-гідроксифенокси)-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(5-етиніл-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(6-хлор-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-(6-метокси-3-піридазиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(5-піримідиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(5-ізоксазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(5-ізотіазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(5-(1,2,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(2-(1,3,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(2-піразиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-(3-піридазиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-піримідиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-ізоксазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-ізотіазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-(1,2,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(2-(1,3,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(2-піразиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(3-піридазиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-метокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-циклопентилокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-(4-гідроксифенокси)-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(5-етиніл-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 1-метил-7-(6-хлор-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

1-метил-7-(6-метокси-3-піридазиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(5-піримідиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(5-ізоксазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(5-ізотіазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(5-(1,2,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(2-(1,3,4-оксадіазол)іл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(2-піразиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 7-метил-1-(3-піридазиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-піримідиніл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-ізоксазоліл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-ізотіазоліл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-(1,2,4-оксадіазол)іл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(2-(1,3,4-оксадіазол)іл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(2-піразиніл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(3-піридазиніл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-метокси-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-циклопентилокси-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-фенокси-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-(4-гідроксифенокси)-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(5-етиніл-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(6-хлор-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-(6-метокси-3-піридазиніл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-метил-7-(3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-метил-7-(5-метокси-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 2-метил-7-(5-фенокси-3-піридил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан
 6-(3-піридил)-1,6-діазаспіро[3.4]октан
 1-метил-6-(3-піридил)-1,6-діазаспіро[3.4]октан
 2-(3-піридил)-2,5-діазаспіро[3.4]октан
 5-метил-2-(3-піридил)-2,5-діазаспіро[3.4]октан
 6-(3-піридил)-1,6-діазаспіро[3.5]нонан
 1-метил-6-(3-піридил)-1,6-діазаспіро[3.5]нонан
 2-(3-піридил)-2,5-діазаспіро[3.5]нонан
 5-метил-2-(3-піридил)-2,5-діазаспіро[3.5]нонан
 2-(3-піридил)-2,6-діазаспіро[4.5]декан
 6-метил-2-(3-піридил)-2,6-діазаспіро[4.5]декан
 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.5]декан
 1-метил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.5]декан
 8-(3-піридил)-1,8-діазаспіро[5.5]ундекан
 1-метил-8-(3-піридил)-1,8-діазаспіро[5.5]ундекан
 Інші характерні сполуки даної сполуки включають наступні:
 1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]
 1'-(5-етокси-3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]

1'-(2-піразиніл)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]
1'-(3-піридазиніл)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]
1'-(6-метокси-3-піридазиніл)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]
1'-(5-ізоксазоліл)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]
1'-(5-ізотіазоліл)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]
1'-(5-(1,2,4-оксадіазол)іл)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]
1'-1'-(2-(1,3,4-оксадіазол)іл)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]
1'-(3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-метокси-3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-циклопентилокси-3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-фенокси-3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-(4-гідроксифенокси)-3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(6-хлор-3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-піримідиніл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(2-піразиніл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(3-піридазиніл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(6-метокси-3-піридазиніл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-ізоксазоліл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-ізотіазоліл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(5-(1,2,4-оксадіазол)іл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
1'-(2-(1,3,4-оксадіазол)іл)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]
II. Способи одержання сполук

Схема 1



Сполуки формул 1 і 2 можуть бути отримані звичайним способом, що включає арилування однієї з аміногруп, необов'язково захищеної діазаспіроалканом (схема 1). Арилування при N прийнятим арилом або переважно гетероарилом, галогеном або трифлатом може бути виконане відповідно до способів, відомим фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, використовуючи каталіз металами (наприклад, сполук міді або платини). Переважний звичайний спосіб даного винаходу використовує технології Buchwald або Hartwig (Buchwald et al., *J. Org. Chem.*, 61: 7240 (1996); Hartwig et al., *J. Org. Chem.*, 64: 5575 (1999); див. також Old et al., *J. Am. Chem. Soc.* 120: 9722 (1998)), у якій амін обробляють паладієвим(0) каталізатором, лігандом-фосфіном і основою. Таким чином, виконують реакцію 1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонану з 3-бромпіридином у присутності трис(дифенілдіенацетон)дипаладію(0), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу й трет-бутоксиду натрію в толуолі для одержання 1-бензил-7-(3-піридил)діазаспіро[4.4]нонану. Видалення бензильної групи гідруванням, більше 10% паладію-на-вугіллі, дає 7-(3-піридил)діазаспіро[4.4]нонан. Фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що як альтернатива можуть використовуватися різні стратегії захисних груп для одержання продуктів, що несуть арильну групу на азоті N', на відміну від N (реакція 1, схема 1). Особливо корисна комбінація захисних груп у даному винаході являє собою бензил і карбамат, особливо, трет-бутилкарбамат. Таким чином, 1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан перетворюється в 1-бензил-7-(трет-бутоксикарбоніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан обробкою ди-трет-бутилкарбонатом. Наступне гідрування й каталізоване паладієм арилування з 3-бромпіридином дає 7-(трет-бутоксикарбоніл)-1-(3-піридил)діазаспіро[4.4]нонан. Видалення трет-бутоксикарбонільної групи гідрохлорною кислотою забезпечує 1-(3-піридил)діазаспіро[4.4]нонан. І, нарешті, у багатьох випадках, де N і N' просторово відрізняються, і щораз, коли N є третинним (як у реакції 2, схема 1), селективне арилування N може відбуватися без першого захищеного N'. Таким чином, реакція 1,7-діазаспіро[4.4]нонану з 3-бромпіридином в умовах, що каталізуються паладієм, описаних раніше, дає практично винятково 7-(3-піридил)діазаспіро[4.4]нонан.

Фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що на практиці можна здійснити введення замісників у гетероарильне кільце, уведене в діазаспіроалкан. Такі замісники можуть забезпечувати корисні властивості або можуть бути корисними самі по собі й можуть давати можливість для подальшої синтетичної обробки. Відповідний захищений гетероарильний діазаспіроалкан може бути оброблений з метою одержання корисних сполук, що мають замісники на гетероарильному кільці. Наприклад, 1-бензил-7-(5-бромо-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан може бути отриманий за допомогою реакції 3,5-дибромпіридину з 1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонаном відповідно до вищеописаної процедури. Для зручності 1-бензил-7-(5-бром-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан у відпові-

дній 5-амінозаміщеній сполуці можна одержати за допомогою звичайного способу Zwart et al., *Rescueil Trav. Chim. Pays-Bas* 74: 1062 (1995), у якому бромсполуку нагрівають із водним аміаком у присутності мідного каталізатора. 5-алкіламінозаміщені сполуки можуть бути отримані аналогічним способом. 5-етинільзаміщені сполуки можуть бути отримані з 5-бромсполук шляхом взаємодії, що каталізується паладієм, з 2-метил-3-бутин-2-олом з наступним видаленням ацетону, що каталізується основою (гідридом натрію), згідно із звичайним способом, описаним в Cosford et al., *J. Med. Chem.* 39: 3235 (1996). 5-етинільні аналоги можуть бути перетворені у відповідні 5-етенільні, і потім у відповідні 5-етилкові аналоги за допомогою реакцій гідрування з надлишком каталізатора. 5-азидозаміщені аналоги можуть бути отримані з 5-бромсполуки реакцією з азидом літію в N,N-диметилформаміді. 5-алкілтіозаміщені аналоги можуть бути отримані з 5-бромсполуки реакцією з прийнятим алкілмеркаптидом натрію (алкантіолат натрію), використовуючи спосіб, добре відомий в галузі органічного синтезу.

Кілька інших аналогів, що несуть замісники в 5-й позиції піридинового кільця, можуть бути синтезовані з відповідних аміносполук і, навпаки, через проміжну сполуку солі 5-діазонію. Приклади інших 5-заміщених аналогів, які можуть бути отримані із проміжної сполуки солі 5-діазонію, включають без обмежень 5-гідрокси, 5-алкокси, 5-фтор, 5-хлор, 5-йод, 5-ціано й 5-меркапто. Ці сполуки можуть бути синтезовані звичайними способами, наведеними в Zwart et al., див. вище. Наприклад, 1-бензил-7-(5-гідрокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан може бути отриманий реакцією відповідної проміжної солі 5-діазонію з водою. Аналогічно, 1-бензил-7-(5-алкокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан може бути синтезований реакцією солі діазонію зі спиртами. Відповідні солі 5-діазонію можуть бути використані для синтезу ціано або галогенпохідних сполук, як відомо фахівцям у даній галузі техніки. 5-меркаптозамісники можуть бути отримані способом, описаним в Hoffman et al., *J. Med. Chem.* 36: 953 (1993). 5-меркаптан, отриманий таким чином, можна, у свою чергу, перетворити в 5-алкілтіозамісник реакцією з гідридом натрію й прийнятим алкілбромідом. Потім можна провести процес окислювання для одержання сульфону. 5-ациламідні аналоги вищезгаданих сполук можуть бути отримані реакцією відповідних 5-аміносполук з відповідним кислим ангідридом або кислим хлоридом способами, добре відомими в галузі органічного синтезу.

5-гідроксизаміщені аналоги вищевказаних сполук можуть бути використані для одержання відповідних 5-алканойлоксизаміщених сполук реакцією з прийнятною кислотою, кислим хлоридом або кислим гідридом. Аналогічно, 5-гідроксисполуки є попередниками як для 5-арилокси, так і для 5-гетероарилокси через нуклеофільне ароматичне заміщення в ароматичних кільцях з дефіцитом електрона (наприклад, 4-фторбензонітрил і 2,4-дихлорпіримідин). Така хімія добре відома фахівцям в галузі органічного синтезу. Будь-яке похідне може бути отримане з 5-

гідроксисполук алкілюванням алкілгалогенами й відповідною основою або реакцією Мітсунобу (Mitsunobu), у якій звичайно використовується триалкіл- або триарилфосфін і діетилазодикарбоксилат. Див. Hughes. *Org. React. (N.Y.)* 42: 335 (1992) і Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* 28: 127 (1996) у звичайних умовах Мітсунобу (Mitsunobu).

5-ціанозаміщені аналоги вищевказаних сполук можуть бути гідролізовані для одержання відповідних 5-карбоксамідозаміщених сполук. Подальший гідроліз приводить до утворення відповідних аналогів заміщеної 5-карбоксильної кислоти. Відновлення 5-ціанозаміщених аналогів алюмогідридом літію дає відповідні 5-амінометильні аналоги. 5-ацилзаміщені аналоги можуть бути отримані з відповідних аналогів заміщеної 5-карбоксильної кислоти реакцією з відповідним алкіллітієм, використовуючи способи, відомі фахівцям в галузі органічного синтезу.

Аналоги заміщеної 5-карбоксильної кислоти вищевказаних сполук можуть бути перетворені у відповідні ефіри реакцією з відповідним спиртом і кислим каталізатором. Сполуки з ефірною групою в 5-піридинільній позиції можуть бути відновлені боргідридом натрію або алюмогідридом літію для одержання відповідних 5-гідроксиметилзаміщених аналогів. У свою чергу, ці аналоги можуть бути перетворені в сполуки, що несуть ефірні фрагменти в 5-піридинільній позиції, за допомогою реакції з гідридом натрію й відповідним алкілгалогеном, використовуючи способи перетворень. Як альтернатива, можна провести реакцію 5-гідроксиметилзаміщених аналогів з тозилхлоридом для одержання відповідних 5-тозилосиметиллових аналогів. Аналоги заміщеної 5-карбоксильної кислоти також можуть бути перетворені в 5-алкіламіноацилові аналоги послідовною обробкою тіонілхлоридом і відповідним алкіламіном. Добре відомо, що деякі із цих амідів дійсно піддані нуклеофільному ацильному заміщенню при одержанні кетонів. Таким чином, так звані аміди Вейнреба (Weinreb) (N-метокси-N-метиламіди) реагують із ариллітієвими реагентами, даючи відповідні діарилкетони. Наприклад, див. Selnick et al., *Tet. Lett.* 34: 2043 (1993).

5-тозилосиметилзаміщені аналоги вищевказаних сполук можуть бути перетворені у відповідні 5-метилзаміщені сполуки відновленням алюмогідридом літію. 5-тозилосиметилзаміщені аналоги вищевказаних сполук також можуть бути використані для одержання 5-алкілзаміщених сполук реакцією з алкіллітієвим реагентом. 5-гідроксизаміщені аналоги вищевказаних сполук можуть бути використані для одержання 5-N-алкіл- або 5-N-арилкарбамоїлоксизаміщених сполук реакцією з N-алкіл- або N-арилізоціанатами. 5-амінозаміщені аналоги вищевказаних сполук можуть бути використані для одержання 5-алкоксикарбоксамідозаміщених сполук і похідних 5-карбаміду реакцією з алкіловими складними ефірами хлормурашиної кислоти й N-алкіл- або N-арилізоціанатами, відповідно, використовуючи способи, відомі фахівцям в галузі органічного синтезу.

Може бути розроблена хімія, аналогічна такій, розкритій вище в даному описі, для одержання 5-заміщених піридинових аналогів діазоспіросполук для синтезу аналогів, що несуть замісники в 2, 4 і 6 позиціях піридинового кільця. Наприклад, декілька 2-, 4- і 6-амінопіридилдіазаспіроалканів можуть бути перетворені у відповідні проміжні сполуки солі діазонію, які можуть бути трансформовані в безліч сполук із замісниками в 2, 4 і 6 позиціях піридинового кільця, як описано вище для 5-заміщених аналогів. Необхідні 2-, 4- і 6-амінопіридилдіазаспіроалкани можна одержати за допомогою реакції Чічібабіна, реакцією незаміщених піридилдіазаспіроалканів (наприклад, описаного вище 1-бензил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану) з амідом натрію. Аналогічні реакції описані в *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol.14, part 3, pp.3-5 (Intescience Publishes, 1962) і Lahti et al., *J. Med. Chem.* 42: 2227 (1999).

Після одержання описаної функціональної групи гетероарильного кільця в прийнятних умовах з діазабіциклу може бути вилучена необов'язкова захисна група. Таким чином, наприклад, гідрогеноліз 1-бензил-7-(5-алкокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану буде давати 7-(5-алкокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан. Фахівцям в галузі органічної хімії очевидна необхідність об'єднання захисних груп за допомогою хімії, необхідної для створення конкретних функціональних груп. У деяких випадках для збереження конкретної функціональності може знадобитися заміна однієї захисної групи іншою.

В альтернативному підході синтезу піридинзаміщених піридилдіазаспіроалканів 3,5-дибромпіридин може бути перетворений у відповідні 5-алкокси-3-бром- і 5-арилокси-3-бромпіридини під впливом алкоксидів натрію або арилоксидів натрію за допомогою процедур, які описані в Comins et al., *J. Org. Chem.* 55:69 (1990) і Hertog et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* 74: 1171 (1955). Це проілюстровано одержанням 7-(5-(4-метоксифенокси)-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану. Реакція 3,5-дибромпіридину з 4-метоксифеноксидом натрію в N,N-диметилформаміді дає 3-бром-5-(4-метоксифенокси)піридин. Взаємодія 3-бром-5-(4-метоксифенокси)піридину з 1-бензил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонаном у присутності трет-бутоксиду натрію й каталітичної кількості трис(добензіліденацетон)дипаладію(0) і 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу в толуолі з наступним гідрогенолізом бензильної захисної групи буде давати 7-(5-(4-метоксифенокси)-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан.

Вищеописаній реакції взаємодії, що каталізується паладієм, піддають інші арилгалогени. Таким чином, одержують 7-(5-піримідиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан з 5-бромпіримідину й необов'язково 1,7-діазаспіро[4.4]нонан, захищений в 1-й позиції, з наступним видаленням захисної групи, при необхідності. Цей спосіб особливо застосований в такому випадку, як 3-бромпіридин, 3,5-дибромпіридин і 5-бромпіридин, де ароматичне

кільце не активне щодо ароматичного нуклеофільного заміщення.

У деяких випадках взаємодія гетероароматичного кільця з діазациклом може проходити без використання паладієвого каталізатора. Приклади як п'яти-, так і шестичленних гетероароматичних сполук кільцевої структури, які активуються в напрямку нуклеофільного ароматичного заміщення, відомі фахівцям в галузі органічного синтезу. Наприклад, 7-(6-хлор-3-піридазиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан може бути синтезований з 3,6-дихлорпіридазину й 1,7-діазаспіро[4.4]нонану. Аналогічно, 2,6-дихлорпіразин і 2-бромтіазол будуть реагувати з 1,7-діазаспіро[4.4]нонаном, даючи 7-(6-хлор-2-піразиніл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан і 7-(2-тіазоліл)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан відповідно.

Реакції взаємодії, описані в даній заявці, незалежно від того, чи каталізуються вони паладієм чи ні, являють собою високопродуктивний спосіб синтезу. Такі бібліотеки сполук даного винаходу можуть бути отримані шляхом взаємодії у форматі 96-ямкового планшета, наприклад, різних галогенаренів з різними діазаспіросполуками.

Специфічні діазаспіросистеми кільцевої структури

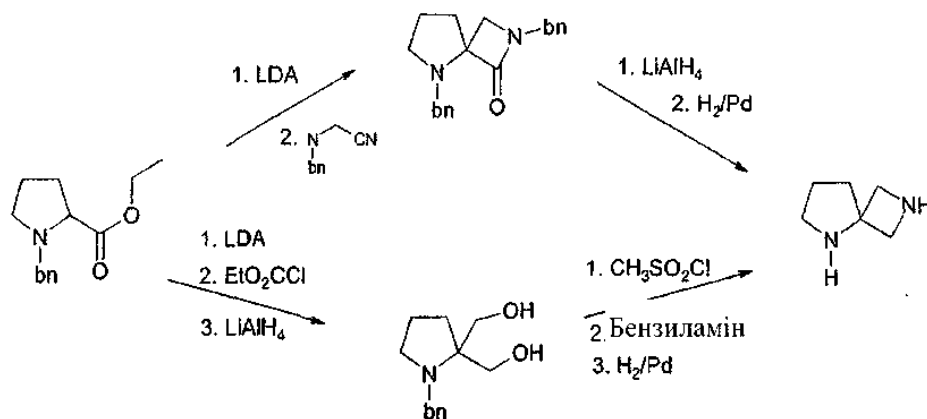
Проміжні сполуки необов'язково захищених діазаспіроалканів, використовуваних для одержання сполук формули I і II, можуть бути утворені безліччю різних способів. Відомі деякі з таких проміжних сполук діазаспіроалканів, які можуть бути отримані за допомогою способів, відомих у даній галузі техніки. Однак синтез проміжних сполук із використанням хімії паладію є новим для даної галузі тех-

ніки, а фармацевтична активність проміжних сполук у даній галузі техніки не є прийнятною.

Сполуки формули 1, у яких $u=v=1$, $w=0$ і $x=3$, мають 2,5-діазаспіро[3.4]октанове ядро, що може бути отримане, як описано в схемі 2.

Алкілювання N-бензил-L-пролінетилового ефіру (Aldrich Chemical), використовуючи сильну основу, таку як діізопропіламід літію (LDA), і ціанометилбензиламін, еквівалентний амінометилу, дає бета-лактамі відповідно до процедури, опублікованої в Overman, J. Am. Chem. Soc. 107: 1698 (1985) і Tet. Lett. 25:1635 (1985). Потім його можна відновити алюмогідридом літію для одержання 2,5-добензилового похідного від 2,5-діазаспіро[3.4]октану. Видалення захисних бензильних груп за допомогою або гідрування, або окисного розщеплення, наприклад, нітратом церію-амонію дасть 2,5-діазаспіро[3.4]октан. Як альтернатива, може бути використана хімія, аналогічна хімії, описаній в EP заявці на патент 90117078.7 (EP реєстраційний номер 0417631) для одержання гемінального біс(гідроксиметил)похідного й наступного перетворення його в бажаний 2,5-діазаспіро[3.4]октан (схема 2). Передбачається, що подальше арилування, що каталізується паладієм, як описано вище, буде проходити селективно для менш просторово заблокованого азоту азетидинілу, даючи 2-арил-2,5-діазаспіро[3.4]октани. Ізомерні 5-арил-2,5-діазаспіро[3.4]октани можуть бути отримані шляхом спочатку захисту азетидинільного азоту (наприклад, карбаматом) і потім шляхом арилування з наступним видаленням захисної групи.

Схема 2



Сполуки формули 1, де $u=2$, $v=1$, $w=0$ і $x=3$, мають систему 1,7-діазаспіро[3.4]нонану, що може бути отримана відповідно до численних способів, деякі з яких показані нижче в схемі 3. В одному з варіантів здійснення (спосіб А) у відповідним чином захищеному складному ефірі проліну, наприклад, N-бензил-L-пролінетилового ефірі, може бути вилучена захисна група за допомогою діізопропіламід літію й може бути виконана реакція приєднання за Міхаелем до нітроетилену. Це дає метил-2-(2-нітроетил)-1-бензилпіролідін-2-карбоксилат. Наступне відновлення нітрогрупи

нікелем Ренея з наступною лактамізацією способом, відомим фахівцям у даній галузі техніки (наприклад, нагріванням у відповідному розчиннику в присутності або без кислого або основного каталізатора) дає 1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан-6-он.

Як альтернатива 1,7-діазаспіро[4.4]нонан-6-он може бути отриманий відповідно до одного з деяких інших способів, опублікованих у літературі. Такі описані способи вказують, що відповідним чином захищений ефір проліну може бути позбавлений захисту за допомогою діізопропіламід літію

й може вступити в реакцію з алкілюючим агентом, таким як хлорацетонітрил, потім підданий відновленню нітрилу й циклізації (спосіб В, схема 3), як опубліковано в Culbertson et al., J. Med. Chem. 33: 2270 (1990).

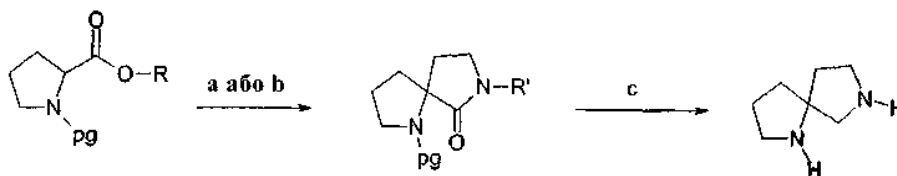
Інші публікації вказують, що відповідним чином захищений ефір проліну може бути позбавлений захисту за допомогою діізопропіламиду літію й може вступити в реакцію з алкілюючим агентом, таким як алілбромід (спосіб С, схема 3).

Потім може бути проведене окисне розщеплення отриманого олефіну до альдегіду, як описано в Genin et al, J. Org. Chem. 58: 2334 (1993); Hinds et al., J. Med. Chem. 34: 1777 (1991); Kim et al., J. Org. Chem. 61: 3138 (1996); EP 0360390 і патент США №5733912. Після чого альдегід може бути підданий відновлювальному амінуванню сіллю амонію або первинним аліфатичним або ароматичним аміном відповідно до способу, відомого фахівцям у даній галузі техніки. Як альтернатива, альдегід може бути відновлений відповідним спиртом, і потім спирт може бути трансформований в амін шляхом перетворення у відхідну групу з на-

ступною заміною відповідним аміном. Це також може бути досягнуто шляхом заміни відхідної групи іоном азиду й наступним відновленням первинного аміну способом, добре відомим фахівцям у даній галузі техніки. Спирт може бути перетворений в амін в умовах Мітсунобу, як описано вище. Алкіл 2-аміноетилпіролідін-2-карбоксилат, отриманий згідно з одним з вищевисказаних способів, може бути циклізований у спіролактамі способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, такими як нагрівання в прийнятному розчиннику в присутності або без кислого або основного каталізатора.

Лактам, отриманий будь-яким з вищевказаних способів (способи А, В або С), може бути оброблений відповідним відновлювальним агентом, таким як алюмогідрид літію, для одержання захищеного 1,7-діазаспіро[4.4]нонану, у цьому прикладі 1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонану. Захисна група може бути вилучена способом, відомим фахівцям у даній галузі техніки, для одержання 1,7-діазаспіро[4.4]нонану. Арилування будь-якого азоту може бути виконане способом, розкритим у даному описі.

Схема 3



а) (i) LDA; (ii) нітроетилен (спосіб А) або ClCH_2CN (спосіб В); (iii) RaNi ; (iv) PhCH_3 , нагрівання

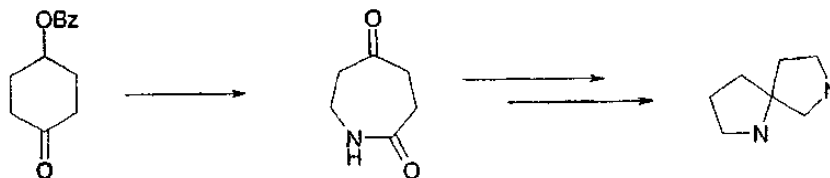
б) (i) LDA; (ii) алілбромід; (iii) O_3 або OsO_4 , NaIO_4 ; (iv) NH_4Cl , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (спосіб С)

с) (i) LiAlH_4 або BH_3 ; (ii) $[-\text{PG}]$.

Як альтернатива, ядро 1,7-діазаспіро[4.4]нонану також може бути отримане відповідно до схеми 4. Перетворення 1,4-

діоксаспіро[4.5]декан-8-ону в 4-бензоїлоксиспиро[4.4]нонан-8-он дійсно може бути досягнуто фахівцями в даній галузі техніки. Наступна трансформація 4-бензоїлоксиспиро[4.4]нонану в 1,7-діазоспіро[4.4]нонан (за допомогою проміжного утворення 4-оксокапролактаму, як показано) може бути виконана, як описано в Majer et al, Coll. Czech. Chem. Comm. 47: 950 (1982).

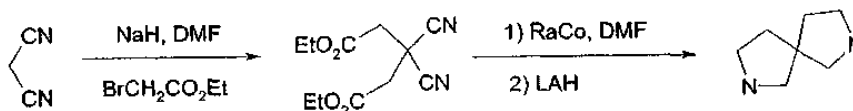
Схема 4



Сполуки формули 1, у яких $u=2$, $v=1$, $w=1$ і $x=2$, мають симетричну систему 2,7-діазаспіро[4.4]нонану і які можуть бути отримані

відповідно до схеми 5. Цей спосіб описаний в Overman et al., J. Org. Chem. 46: 2757 (1981) і Culbertson et al., J. Med. Chem. 33:2270(1990).

Схема 5

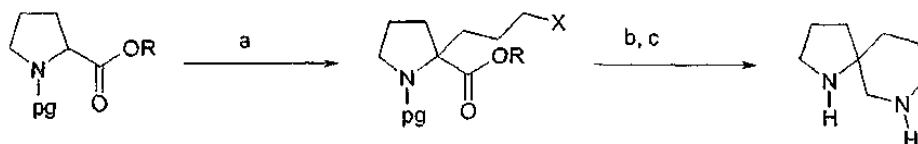


Сполуки формули 1, у яких $u=3$, $v=1$, $w=0$ і $x=3$, мають систему 1,7-діазаспіро[4.5]декану, і які можуть бути отримані відповідно до схеми 6. Як описано в Kim et al., J. Org. Chem. 61: 3138 (1996), у патенті EP 360390 і патенті США №5733912, відповідним чином захищений ефір проліну (наприклад, N-бензил-L-пролінетиловий ефір) може бути позбавлений захисту за допомогою діізопропіламід-у літію й може вступити в реакцію з алкілюючим агентом, таким як алілбромід. У патенті США №5733912 також описано, що може бути виконане гідроборування/окислювання алільного бокового ланцюга для одержання 2-(3-гідроксипропіл)групи. Фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що гідроксильна група може бути потім перетворена в аміногрупу декількома способами, наприклад, окислюванням з наступним відновлювальним амінуванням. Як альтернатива, відповідним чином захищений ефір проліну може бути позбавлений захисту за допомогою діізопропіламід-у літію й може вступити в реакцію з алкілюючим агентом, таким як дийодопропан. Потім може бути виконане

перетворення первинного йодиду в амін відповідно до відомих способів, наприклад, обробкою амонієм у присутності мідного каталізатора. Отриманий аміноефір може бути циклізований для одержання захищеного 1,7-діазаспіро[4.5]декан-6-ону з використанням будь-якої кількості відомих процедур, наприклад, нагріванням у відповідному розчиннику в присутності або без кислого або основного каталізатора, як описано вище. Як альтернатива, зазначений 1,7-діазаспіро[4.5]декан-6-он може бути отриманий, як описано в Loefas et al., J. Het. Chem. 21: 583 (1984), де використовується звуження кільця 2,10-діазабіцикло[4.4.0]дек-1-ену.

1,7-діазаспіро[4.5]декан-6-он, отриманий будь-яким з вищевказаних способів, потім може бути оброблений відновлювальним агентом, таким як алюмогідрид літію, з наступним видаленням захисної групи для одержання бажаного 1,7-діазоспіро[4.5]декану. Після цього може бути виконане арилування по будь-якому азоту за допомогою способу, розкритого в даному описі.

Схема 6



а) $X=OH$: (i) LDA, алілбромід; (ii) BH_3 , H_2O

$X=I$: LDA, 1,3-дйодопропан

б) $X=OH$: (i) PCC або Swern; (ii) NH_4Cl , $NaBH(OAc)_3$; (iii) нагрівання (+каталізатор?) $x=I$: (i) NH_3 , CuI ; (ii) нагрівання (+каталізатор?)

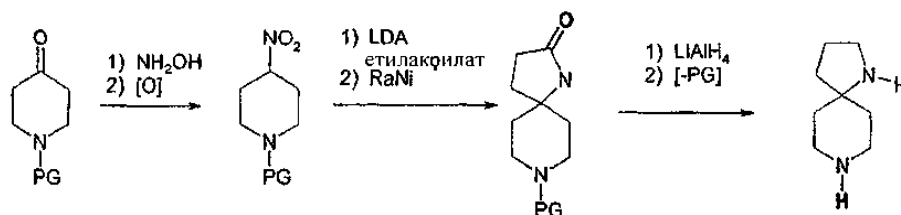
с) (i) BH_3 або $LiAlH_4$; (ii) [-PG]

Сполуки формули 1, у яких $u=2$, $v=1$, $w=0$ і $x=4$, мають ядро 2,6-діазаспіро[4.5]декану, і які можуть бути отримані відповідно до способу, описаного в Ciblat, et al., Tet. Lett. 42: 4815 (2001). Таким чином, комерційно доступний 1-бензил-3-піролідинон може вступати в реакцію з 2-метил-2-(2-аміноетил)-1,3-діоксоланом (Islam and Raphael, J. Chem. Soc. 3151 (1955)) у внутрішньомолекулярній реакції Манніха (Mannich). Продукт, етиленкеталь 2-бензил-2,10-діазаспіро[4.5]декан-7-ону, може бути потім гідролізований у кетон за допомогою водного розчину гідрохлорної кислоти. Після чого може бути виконане деоксигенування кетону стандартним способом, таким як перетворення у відповідний 1,3-дитіан з наступною обробкою нікелем Ренея. 2-бензил-2,6-діазаспіро[4.5]декан, отриманий таким чином, може бути безпосередньо арилований по азоту в 6-й позиції або перетворений в 6-(трет-бутоксикарбоніл)-2,6-діазаспіро[4.5]декан обробкою ди-трет-бутилдикарбонатом з наступним гідруванням. Далі, останнє похідне може бути ари-

ловане по азоту в 2-й позиції. Аналогічна хімія може бути використана для перетворення інших азациклічних кетонів у відповідні спіродіазасполуки. Таким чином, реакція будь-якого з різних N-захисених 3-азетидионів (синтез яких описаний в Lall, et al., J. Org. Chem. 67: 1536 (2002) і Marchand, et al., Heterocycles 49: 149 (1998)) з 2-метил-2-(2-аміноетил)-1,3-діоксоланом з наступним деоксигенуванням (як описано вище) дасть відповідний захищений 2,5-діазаспіро[3.5]нонан (формула 1, у якій $u=1$, $v=1$, $w=0$ і $x=4$).

Сполуки формули 1, у яких $u=v=2$, $w=0$ і $x=3$, мають ядро 1,8-діазаспіро[4.5]декану, і які можуть бути отримані відповідно до схеми 7. Як написано в Wittekind et al., J. Het. Chem. 9:11 (1972), захищений 4-піперидон може бути перетворений в 4-нітропіперидин. Наступна реакція приєднання по Міхаелю етилакрилату, наприклад, з наступним відновленням нітрогрупи нікелем Ренея, дає 1,8-діазоспіро[4.5]декан-2-он. Цей лактам може бути відновлений відповідним агентом, що відновлює, таким як алюмогідрид літію з наступним видаленням захисної групи для одержання необов'язково заміщеного 1,8-діазаспіро[4.5]декану. Арилування по будь-якому азоту може бути виконане за допомогою способів, розкритих у даному описі.

Схема 7

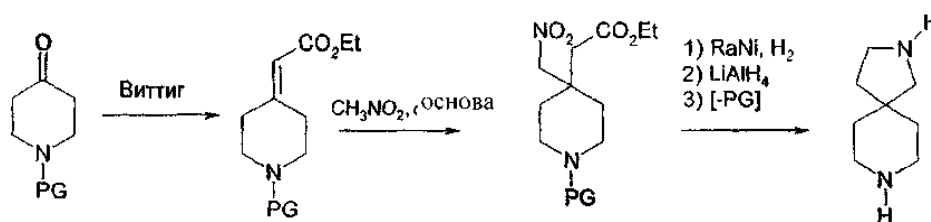


Сполуки формули 1, у яких $u=2$, $v=1$ і $w=x=2$, мають ядро 2,8-діазспіро[4.5]декану, і які можуть бути отримані відповідно до схеми 8.

Відповідно до різних описів (Helv. Chim. Acta 60: 1650 (1977); Smith et al., J. Med. Chem. 19: 3772 (1995); Elliott et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 8: 1851 (1998)), захищений 4-піперидон може бути перетворений в 4-піперидиніліденовий ефір оцтової кислоти шляхом олефінування по Виттигу (Wittig). Наступна реакція приєднання по Міхаелю аніона

нітрометану з наступним відновленням нітрогрупи й довільною циклізацією за допомогою нікелю Ренея дає захищений 2,8-діазспіро[4.5]декан-3-он. Обробка захищеного 2,8-діазспіро[4.5]декан-3-ону відновлювальним агентом, таким як алюмогідрид літію й наступне видалення захисної групи дає 2,8-діазспіро[4.5]декан. Арилування може бути виконане по будь-якому азоту способом, розкритим у даному описі.

Схема 8



Сполуки формули 1, у яких $u=2$, $v=1$, $w=4$ і $x=0$, має ядро 1,8-діазспіро[5.5]декану й можуть бути отримані відповідно до процедур, використовуваних для аналогів 1,7-діазспіро[4.4]нонанів шляхом заміщення ефіром піпеколінату замість ефіру проліну. Як альтернатива, може бути використана процедура, описана в Zhu et al., J. Org. Chem. 58: 6451 (1993).

Сполуки формули 1, у яких $u=3$, $v=1$, $w=1$ і $x=3$, мають симетричне ядро 2,8-діазспіро[5.5]декану й можуть бути отримані відповідно до процедур, опублікованих в Helv. Chim. Acta 36: 1815 (1953), J. Org. Chem. 28: 336 (1963) або переважно згідно Culbertson et al., J. Med. Chem. 33: 2270 (1990).

Сполуки формули 1, у яких $u=v=2$ і $w=x=2$, мають симетричне ядро 3,9-діазспіро[5.5]ундекану й можуть бути отримані відповідно до процедур, описаних в Rice et al., J. Hei. Chem. 1: 125 (1964), патенті США 3282947 або J. Med. Chem. 8:62 (1965).

Окремі енантімерні сполуки даного винаходу можуть бути утворені різними способами. Один зі способів, добре відомих фахівцям в галузі органічного синтезу, включає розрізнення за допомогою діастереомерних солей. Сполуки даного винаходу містять основні атоми азоту й реагують із кислотами з утворенням кристалічних солей. Різні кислоти, карбоксильна й сульфонова, є комерційно доступними в енантімерно чистій формі. Приклади включають винну, дибензоїл- і ди-п-толуїлвинну й камфорсульфонову кислоти. У реакції кожної із цих або інших окремих енантіоме-

рних кислот з рацемічною амінною основою виходять діастереомерні солі. Фракційна кристалізація солей і наступне відновлення основи дає в результаті розрізнення їх енантімерів.

Інший засіб розділення включає перетворення суміші енантімерів у діастереомерні аміді або карбамати за допомогою хіральної кислоти або хлорформіату. Таким чином, при взаємодії рацемічного 7-(3-піридил)-1,7-діазспіро[4.4]нонану з N-(трет-бутоксикарбоніл)-8-проліном, використовуючи дифенілхлорфосфат, і захисної групи, що видається (за допомогою трифтороцтової кислоти), одержувані діастереомерні аміді проліну 7-(3-піридил)-1,7-діазспіро[4.4]нонан можуть бути розділені за допомогою рідкої хроматографії. Потім розділені аміді трансформуються в (+) і (-) 7-(3-піридил)-1,7-діазспіро[4.4]нонан деградацією за Едманом (Edman).

Селективний синтез окремих енантімерів також може бути виконаний способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Такі способи будуть відрізнятися хімією, використовуваною для утворення варіантів діазоспірокільця. Наприклад, для синтезу, при якому для утворення діазоспіросистеми (такої, як описано для системи 1,7-діазспіро[4.4]нонану) використовується алкілювання похідного проліну, алкілювання проліну може бути виконане стереоспецифічним способом. Таким чином, такі способи, як описано в Beck et al., Org. Synth. 72: 62 (1993) або Wang and Germanas, Synlett: 33 (1999) (і посилання, наведені в даному описі), можуть бути використані для ке-

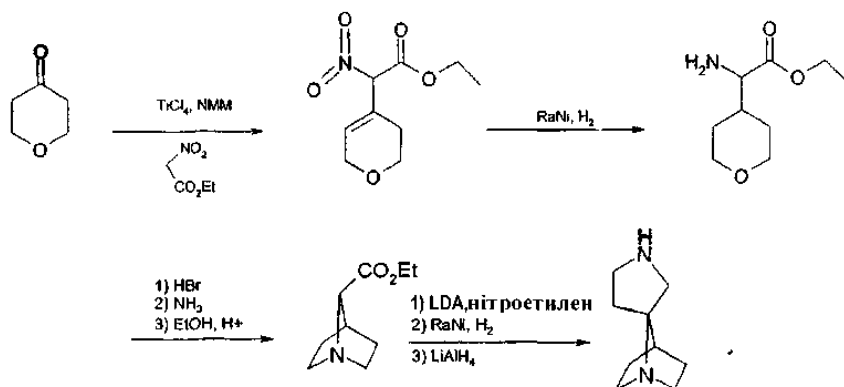
рування стереохімією етапу алкілювання. Якщо як початкова речовина для такого процесу використовується енантімерно чистий ефір проліну (комерційно доступний від Aldrich), то продукт алкілювання також буде являти собою окремий енантімер. У таких процесах алкілювання може бути використана безліч електрофілів, включаючи алілгалогени, які були використані при збиранні спіросистем відносно сполук даного винаходу Genin and Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 114: 8778 (1992).

Місточкові спірокільцеві системи

Сполуки формули 2, у яких $u=1$, $v=2$, $w=0$, $x=0$, $y=2$ і $z=2$, мають ядро спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідин] і можуть бути отримані відповідно до схеми 9. Аніон етилнітроацетату, утворений у присутності основи аміну, може бути конденсований з тетрагідропіран-4-оном процедурою, описаною в Fornicola et al., J.

Org. Chem. 63: 3528 (1998). Одночасне відновлення нітрогрупи й олефіну в умовах каталітичного гідрювання дає 2-(4-оксаніл)гліциновий ефір. Ця сполука може бути оброблена гідробромною кислотою для одержання диброміду, що циклізується в присутності основи в азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксильну кислоту. Обробка кислоти етанолом і сірчаною кислотою дає етил азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат. Цю сполуку потім піддають депротонуванню діізопропіламідом літію й реакції приєднання за Міхаєлем з нітроетиленом для одержання етил аза-7-(2-нітроетил)біцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилату. Відновлення нітрогрупи нікелем Ренея з наступною мимовільною циклізацією дає спіролактаму. Обробка лактаму алюмогідридом літію дає спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідин], що потім арилюють по азоту піролідину для одержання сполук даного винаходу.

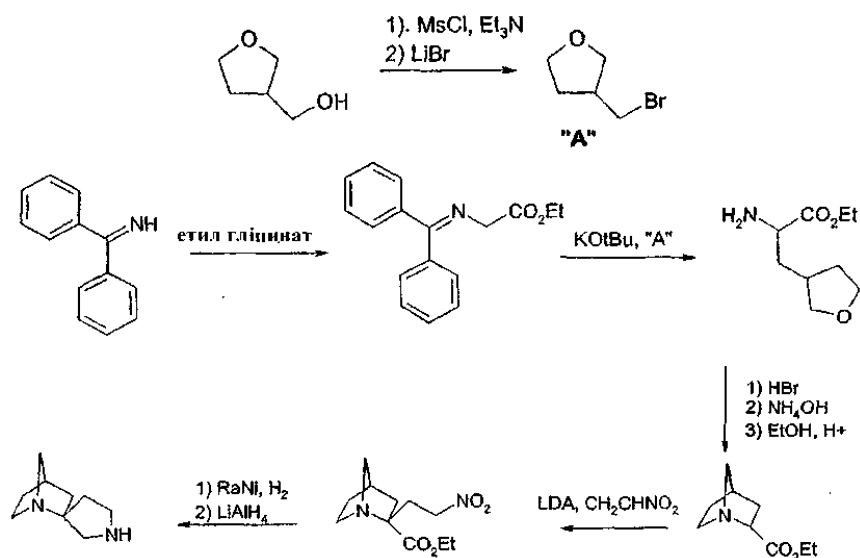
Схема 9



Сполуки формули 2, у яких $u=1$, $v=2$, $w=1$, $x=0$, $y=1$ і $z=2$, мають спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідин]кільцеву систему й можуть бути отримані відповідно до схеми 10. Перетворення тетрагідрофуран-3-ілметанолу (Aldrich) в 3-(бромметил)тетрагідрофуран може бути досягнуте за допомогою мезилування й наступною обробкою бромідом літію. Реакція етил гліцинату з іміном бензофенону дає етил 3-аза-4,4-дифеніл-бут-3-еноат, що служить як для захисту аміну, так і для активації вуглецю метилєну по шляху алкілювання. Алкілювання цього іміну може бути виконане відповідно до способу Hansen, J. Org. Chem. 63: 775 (1998) депротонуванням трет-бутоксидом калію й реакцією з 3-(бромметил)тетрагідрофураном. Видалення захисту в кислих умовах дає бажаний 2-аміно-3-(тетрагідрофуран-3-іл)пропіоновий ефір. Розкриття кільця тетрагідрофурану може бути до-

сягнуте шляхом обробки гідробромною кислотою для одержання диброаміно-кислоти проміжної сполуки, що при нагріванні в присутності основи циклізується в 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксильну кислоту. Ця кислота потім може бути перетворена в етиловий ефір за допомогою етанолу й сірчаної кислоти. Потім може бути виконане алкілювання депротонуванням діізопропіламідом літію, і проведена реакція з нітроетиленом. Наступне відновлення нітрогрупи нікелем Ренея з подальшою лактамізацією способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, дає спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідин]-2'-он. Обробка лактаму алюмогідридом літію дає бажаний спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідин], що потім арилюють по азоту піролідину для одержання сполук даного винаходу.

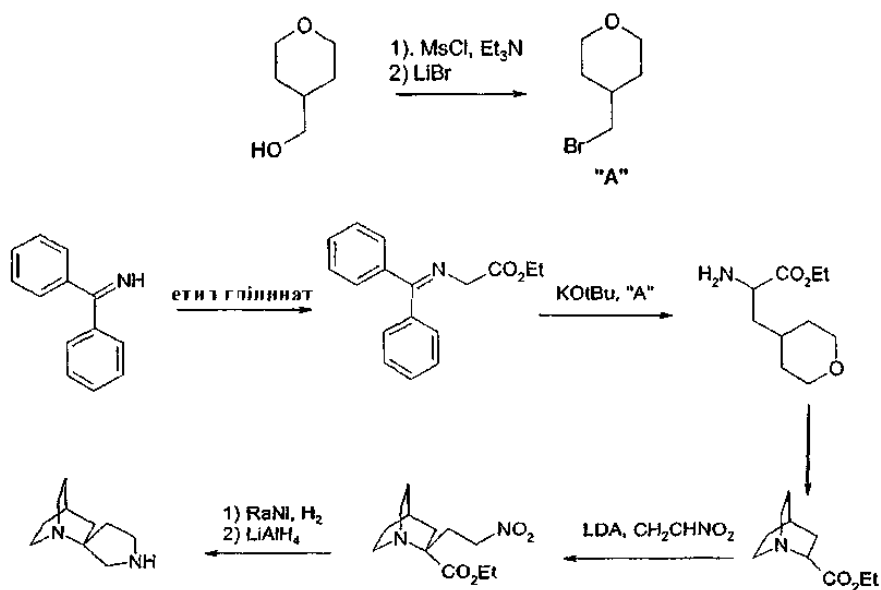
Схема 10



Сполуки формули 2, у яких $u=1$, $v=2$, $w=1$, $x=0$, $y=2$ і $z=2$, мають ядро спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідину] і можуть бути отримані способом, аналогічним способом для відповідного спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідину], як показано на схемі 11. Етилхінуклідин-2-карбоксилат може бути отриманий з (4-бромметил)тетрагідропірану за допомогою вищеписаних процедур для етил 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату. Необхідний 4-(бромметил)тетрагідропіран може бути отриманий відповідно до процедур, знайдених в Burger, et al., J. Am. Chem. Soc. 72: 5512 (1950),

Thomas, et al., J. Pharm. Pharmacol. 15: 167 (1963) і J. Am. Chem. Soc. 115: 8401 (1993). Потім етилхінуклідин-2-карбоксилат може бути депротонований діізопропіламідом літію й використаний у реакції з нітроетиленом. Подальша обробка нікелем Ренея дасть безпосередньо спіролактаму, спіро[азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідин]-2'-он, шляхом відновлення нітрогрупи з подальшою самовільною циклізацією. Потім такий лактам може бути відновлений алюмогідридом літію для одержання бажаного спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідин], який потім арилюють по азоту піролідину.

Схема 11

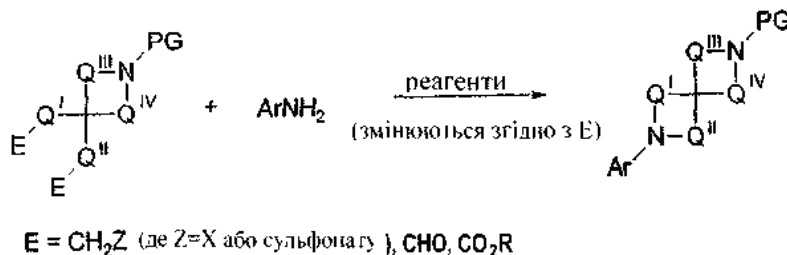


Альтернативні способи синтезу

Сполуки можуть бути отримані іншими способами, що відрізняються. Можуть бути використані описані альтернативні варіанти протоколу реакцій взаємодій, що каталізуються паладієм. Наприклад, фахівцям в галузі органічного синтезу очевидно, що одне або декілька кілець, що містять азот, можуть бути утворені кожним із численних звичайних способів синтезу аміну. Таким чином, ариламін

може вступити в реакцію із захищеним циклічним похідним аміну (див. схему 12), що містить два реактивних електрофіли, утворюючи N-арилдіазаспіросполуку. У такій хімії бере участь безліч електрофілів (наприклад, галогени й сульфонати шляхом нуклеофільної заміни, альдегіди через відновне амінування, ефіри й інші похідні кислот через заміщення ацилу з наступним відновленням).

Схема 12



Необхідні біс-електрофіли можуть бути синтезовані численними різними способами. Схеми 2, 3 і 6, всі, містять такі проміжні сполуки (у реакції з бензиламіном або амонієм). Pedersen et al., J. Org. Chem. 58: 6966 (1993) і Berkowits, et al., J. Org. Chem. 60: 1233 (1965) описують алкілювання діаніонів N-ацил α -аміноєфірів. Такі способи алкілювання також можуть бути використані для синтезу N-арилдіазаспіросполук. Таким чином, діаніон комерційно доступного (Acros) етил 2-піролідон-5-карбоксилату може бути алкілований етилбромацетатом для утворення етил 5-(карбоетоксиметил)-2-піролідон-5-карбоксилату. Друге спірокільце може бути утворене за допомогою реакції етил 5-(карбоетоксиметил)-2-піролідон-5-карбоксилату з ариламіном. Отриманий 2-арил-2,6-діазаспіро[4.4]нонан-1,3,7-трион може бути відновлений дибораном, даючи 7-арил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан. Порядок етапів синтезу може змінюватися залежно від природи арильної групи. Аналогічно, можуть знадобитися додаткові етапи введення захисної групи/видалення захисної групи.

Для використання в підході, показаному на схемі 12, велика кількість ариламінів є доступною. Крім того, для амінопіридинів і амінопіримідинів комерційно доступним (Aldrich) є 3-аміноізоксазол. Це забезпечує засіб для синтезу N-ізоксазолілдіазаспіросполук. Ізомерний 4-аміноізоксазол може бути синтезований відновленням відповідної нітросполуки способом, описаним в Reiter, J. Org. Chem. 52: 2714 (1987). Приклади інших амінопохідних 5-членних ароматичних кілець включають 3-аміноізотіазол, отриманий згідно Holland, et al., J. Chem. Soc, 7277 (1965) і 4-аміноізотіазол, отриманий згідно Avalos, et al., An. Quim 72: 922 (1976). Таким чином, може бути отримана безліч N-арилдіазаспіросполук даного винаходу, у яких арильна група являє собою п'ятичленний гетероцикл.

III. Фармацевтичні композиції

Сполуки, розкриті в даному описі, можуть бути включені до складу фармацевтичних композицій і використані з метою припинення паління, лікування медикаментозної залежності або лікування або попередження ожиріння, пов'язаного із припиненням прийому лікарських засобів. Фармацевтичні композиції, розкриті в даному описі, включають одну або декілька сполук формул 1 або 2 і/або їх фармацевтично прийнятні солі. Необов'язково активні сполуки можуть бути використані у вигляді рацемічних сумішей або у вигляді чистих енантіомерів.

Спосіб, яким вводять сполуки, може змінюватися. Композиції переважно вводять перорально (наприклад, у рідкому виді в розчиннику, такому як вода або рідина, яка відрізняється від води або у твердому носії). Переважні композиції для перорального введення включають пігулки, таблетки, капсули, таблетки у вигляді капсул, сиропи й розчини, включаючи тверді желатинові капсули й капсули з уповільненим вивільненням. Композиції можуть бути складені в лікарські форми у вигляді разової дози або у вигляді численних або субодичних доз. Переважні композиції є рідкими або напівтвердими. Можуть бути використані композиції, що включають рідкий фармацевтично інертний носій, такий як вода або інші фармацевтично сумісні рідини або напівтверді речовини. Використання таких рідин або напівтвердих речовин добре відоме фахівцям у даній галузі техніки.

Композиції також можуть бути введені за допомогою ін'єкції, тобто внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, інтраперитонеально, інтраартеріально, інтратекально й інтрацеребровентрикулярно. Внутрішньовенне введення являє собою переважний спосіб ін'єкції. Прийнятні носії для ін'єкції добре відомі фахівцям у даній галузі техніки й включають 5% розчин декстрози, фізіологічний розчин і забуферений фосфатом фізіологічний розчин. Сполуки також можуть бути введені у вигляді інфузії або ін'єкції

(наприклад, у вигляді суспензії або у вигляді емульсії у фармакологічно прийнятній рідині або суміші рідин).

Лікарські форми також можуть бути введені іншими способами, наприклад, трансдермально (наприклад, за допомогою трансдермального пластиру, використовуючи технологію, що є комерційно доступною від Novartis and Alza Corporation). Лікарські форми, використовувані для трансдермального введення, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Сполуки також можуть бути введені за допомогою інгаляції (наприклад, у вигляді аерозолів або назально, або шляхом використання виробів для введення типу, наведеного в патенті США №4922901, Brooks et al., включеного в даний опис у всій своїй повноті як посилання): локально (наприклад, у вигляді примочок); або ректально. Хоча існує можливість для введення композицій у вигляді хімічної речовини у великій кількості, переважним є надання кожної сполуки у вигляді фармацевтично прийнятної композиції або лікарської форми для дієвого й ефективного введення.

Ілюстративні способи введення таких сполук очевидні фахівцям у даній галузі техніки. Застосовність цих лікарських форм може залежати від конкретної використовуваної композиції й конкретного пацієнта, що одержує лікування. Зазначені лікарські форми можуть містити рідкий носій, що може бути масляним, водним, у вигляді емульсії або може містити деякі розчинники, що підходять для режиму введення.

Композиції можуть вводитися періодично або зі швидкістю, що поступово збільшується, безперервною, постійною або керованою тепловий тварині (наприклад, ссавцеві, такому як миша, щур, кішка, кролик, собака, свиня, корова або мавпа), але переважно вводяться людині. Крім того, час доби й кількість введення фармацевтичної лікарської форми може змінюватися.

Переважно, при введенні активні інгредієнти взаємодіють із рецепторними ділянками в тілі пацієнта, які управляють вивільненням допаміну. Сполуки можуть являти собою антагоністи як для α_2 підтипу, так і для тих NNR підтипів, які впливають на вивільнення допаміну, за умови, що ефективна концентрація, необхідна для ефективного керованого вивільнення допаміну, являє собою, щонайменше, величину меншого порядку, ніж та, котра необхідна для значимого впливу на α_2 рецептор. В одному з варіантів здійснення сполуки являють собою неповні антагоністи, і неповний антагонізм дає можливість сполукам давати переважний профіль побічних ефектів відносно повних антагоністів.

Здатність цих сполук до неповного інгібування вивільнення допаміну особливо значима, оскільки вона вказує, що сполуки можуть бути корисними для порушення системи компенсації допаміну, і в такий спосіб для лікування порушень, які нею опосередковані. Такі порушення включають наркотичну залежність, застосування тютюну й збільшення ваги, що відбувається при припиненні прийому лікарських засобів.

Таким чином, сполуки, розкриті в даному описі, являють собою корисні альтернативні варіанти

для лікування залежностей, пов'язаних з неправильним застосуванням лікарських засобів, включаючи спирт, амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, кофеїн, канабіноїди, кокаїн, галюциногени, опіати, фенциклідин і тютюн, і для лікування порушень, пов'язаних з харчуванням, таких як ожиріння, що виникає після припинення прийому лікарських засобів, незважаючи на зменшення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням психотропних стимуляторів (тривожність, безсоння, звикання й т.д.).

Сполуки також переважно впливають на функціонування ЦНС, оптимізуючи вплив на такі релевантні підтипи рецепторів, які впливають на вивільнення допаміну, при цьому мінімізується вплив на підтипи рецепторів м'язового типу.

Переважно, композиції вводять таким чином, щоб були задіяні або відбувалася взаємодія активних інгредієнтів з областями продукування допаміну. Сполуки, розкриті в даному описі, навіть у невеликих концентраціях є досить ефективними для впливу на продукування й/або секрецію допаміну, і досить дієвими (наприклад, вони інгібують продукування й/або секрецію допаміну досить ефективно).

У деяких обставинах сполуки, розкриті в даному описі, можуть використовуватися у вигляді частини фармацевтичної композиції з іншими сполуками, призначеними для попередження або лікування медикаментозної залежності, нікотинової залежності й/або ожиріння. Крім того, порядок з ефективними кількостями сполук, розкритих у даному описі, у фармацевтичній композиції можуть бути включені різні інші компоненти як добавки або допоміжні речовини. Ілюстративні фармацевтично прийнятні компоненти або допоміжні речовини, які використовуються в релевантних обставинах, включають антидепресанти, антиоксиданти, агенти, що видаляють вільні радикали, пептиди, фактори росту, антибіотики, бактеріостатичні агенти, імуносупресанти, антикоагулянти, буферні агенти, протизапальні агенти, жарознижувальні речовини, зв'язувальні речовини з уповільненим вивільненням, анестетики, стероїди, вітаміни, мінерали й кортикостероїди. Такі сполуки можуть забезпечувати додаткові переваги, впливаючи на терапевтичну дію фармацевтичних композицій або запобігаючи будь-яким потенційним побічним ефектам, які можуть виникати в результаті введення фармацевтичної композиції.

Прийнятна доза сполуки являє собою таку кількість, що є ефективною для попередження появи симптомів порушення або для лікування деяких симптомів порушення, на яке страждає пацієнт. "Ефективна кількість" або "ефективна доза"¹ означає кількість, достатню для одержання бажаних фармакологічних або терапевтичних ефектів, таким чином, приводячи до ефективного попередження або лікування порушення.

Ефективна кількість сполуки являє собою кількість, ефективну для подолання гематоенцефалічного бар'єра пацієнта для зв'язування з релевантними рецепторними ділянками в головному мозку пацієнта й для активації релевантних підтипів нікотинних рецепторів (наприклад, для антагонізу-

вання або неповного антагонізування продукування й/або секреції допаміну, таким чином, приводячи до ефективного попередження або лікування порушення). Попередження порушення проявляється в затримці прояву симптомів порушення. Лікування порушення проявляється в зменшенні симптомів, пов'язаних з порушенням або зменшенням імовірності рецидивів симптомів порушення. Переважно, ефективна кількість є достатньою для одержання бажаного результату, але недостатньо для того, щоб викликати помітні побічні ефекти.

Ефективна доза може змінюватися залежно від таких факторів, як стан пацієнта, тяжкість симптомів або тяжкість порушення й спосіб, яким вводиться фармацевтична композиція. Для людини ефективна доза звичайних сполук у загальному випадку вимагає введення сполуки в кількості, достатній для зменшення вивільнення допаміну, але така кількість повинна бути недостатньою для надання будь-якого впливу на скелетні м'язи й ганглії. Звичайно, ефективна доза сполук буде змінюватися від пацієнта до пацієнта, але звичайно вона містить таку початкову кількість, при якій відбувається бажаний терапевтичний ефект (тобто при якій продукування й/або секреція допаміну істотно зменшується), але нижче тієї кількості, при якій спостерігаються м'язові ефекти.

Сполуки при використанні ефективної кількості відповідно до способу, розкритого в даному описі, вибирають для деяких релевантних нікотинових рецепторів, при цьому вони по суті не активують рецептори, пов'язані з небажаними побічними ефектами, у концентраціях, щонайменше, більших, ніж концентрації, необхідні для пригнічення вивільнення допаміну або інших нейромедiatorів. Це означає, що конкретна доза сполуки, ефективна для попередження й/або лікування медикаментозної залежності, нікотинової залежності й/або ожиріння (головним чином, але без необхідності, ожиріння, пов'язаного із припиненням прийому лікарського засобу або надходження в організм нікотину), по суті є ефективною для активації деяких нікотинових рецепторів гангліонарного типу в концентрації, що перевищує в 5 разів, переважно в 100 разів і більш переважно в 1000 разів концентрацію, необхідну для пригнічення продукування й/або вивільнення допаміну. Така селективність деяких сполук, розкритих у даному описі, відносно таких рецепторів гангліонарного типу, відповідає за серцево-судинні ускладнення, проявляється у відсутності здатності в таких сполук активувати нікотинову функцію надниркової хромафінної тканини в концентраціях, що перевищує концентрації, необхідні для пригнічення продукування й/або вивільнення допаміну.

Для людини ефективна доза звичайних сполук головним чином вимагає введення сполуки в кількості, щонайменше, приблизно 1. часто, щонайменше, 10, і найбільше часто, щонайменше, приблизно 25мкг/24год./пацієнт. Ефективна доза звичайно являє собою дозу, що не перевищує приблизно 500, що часто не перевищує 400, і найбільш часто, що не перевищує 300мкг/24год./пацієнт. Крім того, введення ефек-

тивної дози в плазму пацієнта виконують при такій концентрації сполуки, що звичайно не перевищує 500нг/мл і часто не перевищує 100нг/мл.

Сполуки, розкриті в даному описі, при використанні ефективної кількості відповідно до способів, розкритих у даному описі, до деякої міри можуть забезпечувати попередження розвитку порушень ЦНС, зменшення симптомів порушень ЦНС і зменшення певною мірою ймовірності рецидивів порушень ЦНС. Ефективна кількість таких сполук звичайно перебуває нижче граничної концентрації, необхідної для появи будь-яких видимих побічних ефектів, наприклад, таких ефектів, які мають відношення до скелетних м'язів. Сполуки можуть бути введені в терапевтичне вікно, під час якого лікують деякі порушення ЦНС і під час якого не виникають деякі побічні ефекти. В ідеалі, ефективна доза сполук, розкритих у даному описі, є ефективною для одержання бажаного впливу на ЦНС, але є неефективною (тобто недостатньо високого рівня) для одержання небажаних побічних ефектів. Переважно, сполуки вводять у дозований формі, ефективній для лікування порушень ЦНС, але в кількості, меншій, ніж 1/5 і часто меншій, ніж 1/10 кількості, необхідної для появи побічних ефектів у будь-якому значному ступені.

Найбільше переважно ефективні дози являють собою досить низькі концентрації, при яких можуть відбуватися максимально спостережувані ефекти з мінімальними побічними ефектами. Концентрації, визначені як кількість сполуки на об'єм релевантної тканини, звичайно забезпечують показник ступеня, при якому така сполука діє на продукування цитокінів. Звичайно ефективна доза таких сполук в основному вимагає введення сполуки в кількості меншій, ніж 5мг/кг ваги тіла пацієнта. Часто сполуки даного винаходу вводять у кількості меншій, ніж приблизно 1мг/кг ваги тіла пацієнта, і звичайно меншій, ніж приблизно 100мг/кг ваги тіла пацієнта, але часто від приблизно 10мг до менш, ніж 100мг/кг ваги тіла пацієнта. Для сполук, які не чинять впливу на нікотинові рецептори м'язового типу в низьких концентраціях, ефективна доза становить менше 5мг/кг ваги тіла пацієнта; і часто такі сполуки вводять у кількості від 50мкг до менш ніж 5мг/кг ваги тіла пацієнта. Вищевказані ефективні дози звичайно представляють таку кількість, яку вводять у вигляді разової дози, або у вигляді однієї або декількох доз, що вводять протягом 24 годин.

Для людини ефективна доза звичайних сполук головним чином вимагає введення сполуки в кількості, щонайменше, приблизно 1, часто, щонайменше, приблизно 10, і найбільш часто, щонайменше, приблизно 25мг/24год./пацієнт. Для людини ефективні дози звичайних сполук вимагають введення сполуки в кількості, що звичайно не перевищує приблизно 500, часто не перевищує приблизно 400, і найбільш часто не перевищує приблизно 300мкг/24год./пацієнт. Крім того, сполуки переважно вводять в ефективній дозі, такій, при якій концентрація сполуки в плазмі пацієнта звичайно не перевищує 500пг/мл, часто не перевищує 300пг/мл і найбільш часто не перевищує 100пг/мл. При застосуванні сполук у такий спосіб сполуки

залежать від застосовуваної дози, і по суті інгібують продукування й/або секрецію цитокінів при використанні низьких концентрацій, але не проявляють таких інгібуючих ефектів при більш високих концентраціях. Сполуки чинять інгібіторні ефекти на продукування й/або секрецію допаміну при використанні в кількостях, що не перевищують кількості, які необхідні для активації в будь-якому значимому ступені підтипів нікотинових рецепторів, пов'язаних з побічними ефектами.

IV. Способи використання сполук і/або фармацевтичних композицій

Сполуки можуть бути використані для лікування медикаментозної залежності, ніотинової залежності й/або ожиріння, такого як ожиріння, пов'язане із припиненням прийому лікарських засобів. Сполуки також можуть бути використані як допоміжна терапія в комбінації з існуючими методами терапії для керування вищезгаданими типами захворювань і порушень. У таких ситуаціях переважним є введення активних інгредієнтів способом, що оптимізує вплив на продукування й/або секрецію допаміну, при цьому мінімізуючи вплив на підтипи рецепторів, такі як підтипи рецепторів, які пов'язані з м'язами й гангліями. Це може відбуватися завдяки цільовій доставці лікарського засобу й/або шляхом підбору дозованої форми, при якій можна одержати бажані ефекти без перевищення граничної дозованої форми, при якій досягаються значимі побічні ефекти.

У більшості випадків сполуки можуть зв'язуватися, антагонізуючи або не повністю антагонізуючи один або декілька ніотинових рецепторів головного мозку пацієнта, які відрізняються від $\alpha 4\beta 2$ -рецепторів і які модулюють вивільнення допаміну, у концентраціях, при яких у значній мірі не зачіпаються $\alpha 4\beta 2$ -рецептори. По суті такі сполуки мають здатність проявляти ніотинову фармакологію й, зокрема, діяти як антагоністи допаміну. Константи зв'язування рецепторів звичайних сполук, корисних для здійснення даного винаходу, звичайно перевищують приблизно 0,1нМ, часто перевищують приблизно 1нМ і найбільш часто перевищують приблизно 10нМ. Константи зв'язування рецепторів таких звичайних сполук у загальному випадку менше приблизно 1мкМ, часто менше приблизно 100нМ і найбільш часто менше приблизно 50нМ. Константи зв'язування рецепторів надають показник здатності сполуки зв'язуватися з половиною релевантних рецепторних ділянок деяких клітин головного мозку пацієнта. Див. Cheng, et al., Biochem. Pharmacol. 22: 3099 (1973).

Сполуки при їхньому використанні в ефективних кількостях вибирають для деяких релевантних ніотинових рецепторів, але ці сполуки в значній мірі не активують рецептори, пов'язані з небажаними побічними ефектами. Це означає, що конкретна доза сполуки, що ефективно пригнічує продукування й/або вивільнення допаміну, по суті не ефективна для того, щоб активувати деякі ніотинові рецептори гангліонарного типу. Така селективність сполук даного винаходу по відношенню до тих рецепторів, які відповідальні за серцево-судинні ускладнення, доводиться відсутністю зда-

тності в таких сполук активувати ніотинову функцію надниркової хромафінної тканини.

Сполуки проявляють слабку здатність викликати іонний потік ізотопного рубідію через ніотинові рецептори в клітинних препаратах, що експресують ніотинові ацетилхолінові рецептори м'язового типу. Таким чином, сполуки показують константи активації рецепторів або EC_{50} значення (тобто які надають показник концентрації сполуки, необхідної для активації половини релевантних рецепторних ділянок скелетних м'язів пацієнта), які є надзвичайно високими (тобто вище приблизно 100мкМ). У загальному випадку, звичайні переважні сполуки, корисні для здійснення даного винаходу, активують іонний потік ізотопного рубідію величиною, меншою, ніж 10 відсотків, часто меншою, ніж 5 відсотків від максимально забезпечуваного $S(-)$ -нікотиніну.

Отже, сполуки є ефективними для пригнічення продукування й/або вивільнення допаміну й можуть бути використані для лікування медикаментозної залежності, ніотинової залежності й/або ожиріння в ефективних концентраціях, які недостатні для того, щоб викликати будь-які відповідні побічні ефекти, як показано за допомогою зменшеного впливу на препаратах, виходячи із припущення, що вони відбивають вплив на серцево-судинну систему або вплив на скелетні м'язи. По суті, введення сполуки забезпечує терапевтичне вікно, під час якого лікування медикаментозної залежності, ніотинової залежності й/або ожиріння є ефективним, і усунути побічні ефекти. Тобто, ефективна доза сполуки даного винаходу є достатньою для забезпечення бажаного антагоністичного впливу на продукування й/або секрецію допаміну, але не є достатньою (тобто не на досить високому рівні) для забезпечення небажаних побічних ефектів. Переважно, сполуки приводять до лікування медикаментозної залежності, ніотинової залежності й/або ожиріння при введенні менше 1/3, часто менше 1/5 і найчастіше менше 1/10 такої ефективної кількості, при якій в значній мірі виникають побічні ефекти.

Наступні приклади надані з метою ілюстрації даного винаходу, і їх не слід розглядати як обмеження. У цих прикладах всі частини й відсотки дані по вазі, крім позначених іншим способом. Виходи реакцій дані в молярних відсотках. У нижченаведених прикладах використовуються деякі комерційно доступні вихідні речовини. 3-бромпіридин, 3,5-дибромпіридин, 5-бромніотинова кислота, 5-бромпіримідин і 4-пентен-2-ол були придбані в Aldrich Chemical Company або Lancaster Synthesis Inc. 2-аміно-5-бром-3-метилпіридин був придбаний в Maybridge Chemical Company Ltd. (R)-(+)-пропіленоксид був отриманий від Fluka Chemical Company і (S)-(-)-пропіленоксид був отриманий від Aldrich Chemical Company. Колонкову хроматографію проводили з використанням або Merck силікагелю 60 (70-230меш), або оксиду алюмінію (активованій, нейтральний, Brockmann I, стандартний розмір, приблизно 150меш). Реакції під високим тиском проводили в товстостінних скляних пробірках для високого тиску (ємністю 185мл) з Ace-Thread, і поршневим клапаном, доступним від Ace

Glass Inc. Реакційні суміші звичайно нагрівали, використовуючи баню з високотемпературним силіконовим маслом, а температура дана щодо температури масляної бані. У нижчеподаних прикладах використовується наступна аббревіатура: CHCl_3 для хлороформу, CH_2Cl_2 для дихлорметану. CH_3OH для метанолу, DMF для N,N-диметилформаміду, EtOAc для етилацетату, THF для тетрагідрофурану, Et_3N для триетиламіну.

V. Аналіз

Аналіз зв'язування

Здатність сполуки зв'язуватися з релевантними рецепторними ділянками визначали відповідно до технологій, описаних у патенті США №5597919, Dull et al. Константи інгібування (значення K_i) обчислювали, виходячи зі значень IC_{50} , використовуючи спосіб Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099 (1973). Для підтипу $\alpha_4\beta_2$ значення K_i для кожного із прикладів даного опису було менше, ніж 1 мкМ, що вказувало на сильне зв'язування цих сполук даного винаходу з рецептором.

Визначення значення $\log P$

Значення $\log P$, які використовувалися для аналізу відносної здатності сполук долати гемато-енцефалічний бар'єр (Hansch, et al., *J. Med. Chem.* 11:1 (1968)), обчислювали за допомогою пакета програм Cerius², версії 3,5 від Molecular Simulations, Inc.

Визначення вивільнення допаміну

Вивільнення допаміну вимірювали за допомогою технологій, описаних у патенті США №5597919, Dull et al. Вивільнення виражали у вигляді відсотків від вивільнення, отриманого при концентрації (S)-(-)-нікотину, що чинить максимальний вплив. Оpubліковані EC_{50} значення виражені в нМ, і значення E_{max} представляють кількість, що вивільняється відносно (S)-(-)-нікотину, у відсотковому відношенні.

Антагонізм відносно вивільнення допаміну також може бути оцінений за допомогою аналізу, описаного в Grady et al., "Characterization of nicotinic receptor mediated $[^3\text{H}]\text{dopamine}$ release from synaptosomes prepared from mouse striatum", *J. Neurochem.* 59: 848-856 (1992) і Soliakov and Wonnacott, "Voltage-sensitive Ca^{2+} channels involved in nicotinic receptor-mediated $[^3\text{H}]\text{dopamine}$ release from rat striatal synaptosomes", *J. Neurochem.* 67: 163-170 (1996).

Визначення вивільнення іонів рубідію

Вивільнення рубідію вимірювали, використовуючи технології, описані в Bencherif et al., *JPET* 279: 1413-1421 (1996). Оpubліковані значення EC_{50} виражені в нМ, а значення E_{max} представляють кількість іонів рубідію, що вивільняється, відносно 300 мкМ іона тетраметиламонію, у відсотковому відношенні.

Визначення взаємодії з м'язовими рецепторами

Визначення взаємодії сполук із м'язовими рецепторами здійснювали відповідно до технологій, описаних у патенті США №5597919, Dull et al. Максимальну активацію окремих сполук (E_{max}) визначали у вигляді відсотка від максимальної активації, що індукується (S)-(-)-нікотином. Оpubліковані значення E_{max} представляють кількість, що вивільня-

ється відносно (S)-(-)-нікотину, у відсотковому відношенні.

Визначення взаємодії з гангліонарними рецепторами

Визначення взаємодії сполук із гангліонарними рецепторами здійснювали відповідно до технологій, описаних у патенті США №5597919, Dull et al. Максимальну активацію окремих сполук (E_{max}) визначали у вигляді відсотка від максимальної активації, що індукується (S)-(-)-нікотином. Оpubліковані значення E_{max} представляють кількість, що вивільняється відносно (S)-(-)-нікотину, у відсотковому відношенні.

Селективність

Селективність сполук для даного рецептора можна оцінити шляхом порівняння зв'язування сполук із різними рецепторами, використовуючи відомі технології.

VI. Приклади синтезу

Нижченаведені приклади синтезу наведені з метою ілюстрації даного винаходу й не повинні розглядатися як обмеження його обсягу. У цих прикладах всі частини й відсотки зазначені по вазі, крім позначених іншим способом. Виходи реакцій дані у відсотках.

Приклад 1

Зразок 1 являє собою дигідрохлорид 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану, що отриманий згідно з наступними способами:

Нітроетилен

Нітроетилен одержували згідно з процедурою, описаною в Ranganathan, et al., *J. Org. Chem.* 45: 1185 (1980).

Етил 2-(2-нітроетил)-1-бензилпіролідін-2-карбоксилат

В атмосфері азоту розчин діізопропіламіну (4,34г, 6,01мл, 42,9ммол.) у сухому THF (50мл) охолоджували на крижаній бані, у цей час за допомогою шприца додавали н-бутиллітій (17,1мл 2,5М у гексані, 42,8ммол.). Крижану баню забирали й розчин діізопропіламіну літій спочатку нагрівали до температури навколишнього середовища, а потім переносили за допомогою канюлі у розчин етил (S)-N-бензилпіролідін-2-карбоксилату (10,0г, 42,9ммол.) (Fluka), що перемішується, у сухому THF (50мл), що знаходився при температурі -78°C в атмосфері азоту. Процес додавання займав 10хв. Після перемішування протягом 30хв при -78°C розчин енолатів обробляли (за допомогою канюлі) розчином нітроетилена (3,13г, 42,9ммол.) у сухому THF (20мл). Потім суміш перемішували протягом 1 год. при температурі -78°C. Після цього додавали насичений водний розчин хлориду амонію (при -78°C), і суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й екстрагували етилацетатом (4×30мл). Екстракти сушили (K_2CO_3) і концентрували ротаційним випаровуванням. Залишок очищали хроматографією на Merck 60 (70-230меш) силікагелевій колонці сумішшю 9:1 (об./об.) гексан/етилацетат. Концентрації виділених фракцій дали 10,0г (76,3%) в'язкого масла жовто-коричневого кольору.

6-бензил-2,6-діазаспіро[4.4]нонан-1-он

Додавали нікель Ренея (~2г) у розчин етил 2-(2-нітроетил)-1-бензилпіролідін-2-карбоксилату

(6,00г, 19,6ммол.) в абсолютному етанолі (200мл) у бутель для гідрування. Суміш струшували протягом 12год. в атмосфері водню (50 psi) в Рагг пристрої для гідрування, фільтрували через шар целіту й концентрували роторним випаровуванням. ХМС (хромато-мас-спектрометричний, GCMS) аналіз вказував на те, що продукт гідрування являв собою суміш первинного аміну й лактаму, що виходить у результаті циклізації аміну в ефір. Суміш розчиняли в толуолі (150мл). Додавали каталітичну кількість п-толуолсульфонової кислоти (~30мг) і суміш нагрівали протитоком в атмосфері азоту протягом 24год. При випаровуванні толуолу залишок (у цьому випадку винятково лактам, за допомогою ХМС) кристалізували до одержання 4,20г (93,1%) твердої речовини жовто-коричневого кольору (т.пл. 152-153°C).

1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

Алюмогідрид літію (1,98г, 52,2ммол.) додавали частинами в атмосфері аргону до охолодженого на крижаній бані розчину 6-бензил-2,6-діазаспіро[4.4]нонан-1-ону (4,00г, 17,4ммол.) у сухому THF (100мл). Додаткову лійку заміняли зворотним холодильником і суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24год. Суміш охолоджували до 0°C і обробляли по краплях (обережно: екзотермічна реакція) 10М водним розчином гідроксиду натрію доти, поки не перестав утворюватися водень, і не з'явилися гранульовані солі алюмінату. Суміш перемішували протягом 1год. при 0°C і фільтрували через шар целіту. Фільтрат сушили (K_2CO_3) і концентрували, одержуючи 3,60г (95,7%) в'язкої безбарвної рідини.

1-бензил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

Суміш 1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонану (2,00г, 9,26ммол.), 3-бромпіридину (1,38г, 8,73ммол.), трет-бутоксиду калію (2,50г, 22,3ммол.), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (0,318г, 0,347ммол.), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (0,324г, 0,520ммол.) і сухого толуолу (50мл) поміщали в пробірку для високого тиску в атмосфері аргону. Суміш перемішували й нагрівали при 90°C (температура бані) протягом 24год. і охолоджували. Додавали воду (20мл) і суміш екстрагували етилацетатом (6×25мл). Екстракти сушили (K_2CO_3) і концентрували. Колонкова хроматографія залишку на Merck силікагелі 60 (70-230 меш) сумішню 6:4 (об./об.) хлороформ/ацетон дала 1,80г (66,2%) ясно-коричневого масла після концентрації виділених фракцій.

7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан дигідрохлорид

Водний розчин соляної кислоти (0,5мл 12М) і 10% паладію-на-вугіллі (0,100г) додавали в розчин 1-бензил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану (1,0г, 3,41ммол.) у метанолі (30мл). Суміш струшували в атмосфері водню (50 psi) в Рагг пристрої для гідрування протягом 24год. і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували ротаційним випаровуванням і виконували колонкову хроматографію на Merck силікагелі 60 (70-230 меш). Елюція сумішню 0,01:1:9 (об./об.) водний розчин

амонію/метанол/хлороформ і концентрація відібраних фракцій дали 0,650г (93,8%) в'язкого коричневого масла. Частину (300мг, 1,48ммол) цієї речовини обробляли водним розчином соляної кислоти (2мл). Воду азеотропно видаляли повторною обробкою невеликими об'ємами етанолу (~5мл) і ротаційним випаровуванням. Отриману тверду речовину повторно кристалізували з гарячого ізопропанолу для одержання 360мг (88,2%) дрібних кристалів жовто-коричневого кольору.

Приклад 2

Зразок 2 являє собою дигідрохлорид 1-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану, що одержували відповідно до нижчеописаних способів:

трет-Бутил 6-бензил-2,6-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилат

Ди-трет-бутилдикарбонат (1,45г, 6,64ммол.) додавали в розчин 1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонану (1,30г, 6,01ммол.) і триетиламіну (1мл) у дихлорметані (25мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливали у водний розчин бікарбонату натрію (10мл), що перемішується, і екстрагували хлороформом (4×25мл). Екстракти сушили (K_2CO_3) і концентрували ротаційним випаровуванням. Залишок елюювали колонковою хроматографією на Merck силікагелі 60 (70-230 меш) з одержанням 1,85г (97,4%) в'язкого безбарвного масла після концентрації виділених фракцій.

трет-бутил 2,6-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилат

Розчин трет-бутил 6-бензил-2,6-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату (1,70г, 5,37ммол.) у метанолі (30мл) змішували з 10% паладію-на-вугіллі (50мг). Суміш струшували в атмосфері водню (50 psi) в Рагг пристрої для гідрування протягом 8год. і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували ротаційним випаровуванням і виконували обробку у високому вакуумі, одержуючи 1,26г в'язкого ясно-коричневого масла (>100%), що мало достатню чистоту для використання в наступній реакції.

трет-Бутил 6-(3-піридил)-2,6-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилат

Суміш трет-бутил 2,6-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату (1,00г, ~4,4ммол.), 3-бромпіридину (0,736г, 4,66ммол.), трет-бутоксиду калію (1,22г, 10,9ммол.), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (0,155г, 0,169ммол.), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (0,158г, 0,254ммол.) і сухого толуолу (25мл) поміщали в пробірку для високого тиску в атмосфері аргону. Суміш перемішували й нагрівали при 180°C (температура бані) протягом 8год. і охолоджували. Тонкошаровий аналіз вказував, що мало місце незначне перетворення. Друге завантаження, що кількісно дорівнювало першому, всіх реагентів, крім трет-бутил 2,6-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату додавали в пробірку для високого тиску й пробірку повертали в баню на наступні 8год. Виявилось, що знову відбулася слабка реакція, тому додавали третє завантаження реагентів і продовжували нагрівати (при 180°C) протягом ще 8год. Додавали воду (20мл) і суміш екстрагували етилацетатом (6×25мл). Екстракти сушили (K_2CO_3)

і концентрували. Колонкова хроматографія залишку на Мерск силікагелі 60 (70-230 меш) сумішшю 6:4 (об./об.) хлороформ/ацетон дала 150мг (~11%) ясно-коричневого масла після концентрації виділених фракцій.

Дигідрохлорид 1-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану

Розчин трет-бутил 6-(3-піридил)-2,6-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату (100мг, 0,330ммол.) у дихлорметані (5мл) швидко перемішували з 1мл 12М соляної кислоти при кімнатній температурі протягом 1год., протягом цього часу двофазна суміш ставала однофазною. Дихлорметан випаровували, і залишок розчиняли у воді (3мл) і робили його сильно основним (pH9), використовуючи карбонат калію. Суміш перемішували із хлоридом натрію й екстрагували хлороформом (4×10мл). Екстракти сушили (K_2CO_3) і концентрували спочатку ротаційним випаровуванням, а потім обробкою у високому вакуумі. В'язке коричневе масло, що вийшло, мало 98% чистоту завдяки ХСМ і важило 50мг (73%). Зразок зазначеної вільної основи (40мг, 0,20ммол.) розчиняли в 10 краплях 12 М соляної кислоти. Воду азеотропно видаляли повторною обробкою невеликими обсягами етанолу (~5мл) і ротаційним випаровуванням. Отриману тверду речовину повторно кристалізували з гарячого ізопропанолу для одержання 40мг (72%) дрібних кристалів жовто-коричневого кольору (т. пл. 170-175°C).

Приклад 3

Зразок 3 являє собою 1-метил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, що одержували відповідно до наступних способів:

1-метил-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан (30мг, 0,15ммол.) розчиняли в 98% мурашиній кислоті (0,5мл) і формальдегіді (1мл, 28% водний розчин). Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 8год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, доводили pH до 9-10 насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували хлороформом (4×3мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K_2CO_3), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання 30мг бажаної сполуки (93,6%) у вигляді ясно-коричневої рідини.

Приклад 4

Зразок 4 являє собою 1-метил-7-(5-етокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, що одержували відповідно до наступних способів:

5-бром-3-етоксипіридин

В атмосфері азоту додавали натрій (4,60г, 200ммол.) в абсолютний етанол (100мл) при 0-5°C і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 18год. В отриманий розчин додавали 3,5-дибромпіридину (31,5г, 133ммол.), потім DMF (100мл). Суміш нагрівали при 70°C протягом 48год. Коричневу суміш охолоджували, виливали у воду (600мл) і екстрагували ефіром (3×500мл). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням. Очищення дистиляцією під вакуумом дало 22,85г (85,0%) масла, точка кипіння 89-90°C при 2,8мм Hg (точка кипіння відповідно до літературних джерел -

111°C при 5мм Hg, див. K. Clarke, et al., J. Chem. Soc. 1885 (1960)).

1-Бензил-7-(5-етокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан (500,0мг, 2,4ммол.) розчиняли в сухому толуолі (15мл) в 50-мл круглодонній колбі, оснащений магнітною мішалкою. Через розчин пропускали азот потоком бульбашок з низькою швидкістю. У розчин, що перемишується, додавали 3-бром-5-етоксипіридин (513,8мг, 2,55ммол.), трет-бутоксид калію (1039,0мг, 9,26ммол.), рас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (86,4мг, 0,14ммол.) і

трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (63,6мг, 0,06ммол.), продовжуючи очищати азотом. Потік азоту припинили, бутель закупорили й нагрівали при 90°C протягом 8год. Реакційну суміш охолоджували й розчинник видаляли ротаційним випаровуванням. Отриманий залишок суспендували в насиченому водному розчині бікарбонату натрію (10мл) і екстрагували хлороформом (4×25мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до густої темної маси. Очищення колонковою хроматографією з використанням суміші метанол/хлороформ (2:98, об./об.) як елюенту дало 0,54г бажаної сполуки у вигляді ясно-коричневої в'язкої рідини (69%).

7-(5-етокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

У розчин 1-бензил-7-(5-етокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану (540мг, 1,6ммол.) в етанолі (25мл) у бутель для високого тиску додавали концентровану HCl (1мл) і Pearlman каталізатор ($Pd(OH)_2$, 20% на вуглеці, 50мг). Розчин струшували під тиском 50 psi в атмосфері водню протягом 8год. Каталізатор видаляли за допомогою целіту й фільтрувальний корж промивали етанолом (20мл). Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням і pH залишку доводили до 8-9 насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Додавали твердий хлорид натрію (2г), і суміш екстрагували хлороформом (4×20мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням для одержання 360,7мг бажаної сполуки у вигляді ясно-коричневої в'язкої рідини (91,1%).

1-Метил-7-(5-етокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

У розчин 7-(5-етокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану (360,4мг, 1,4ммол.), що перемишується, в 37% водному розчині формальдегіду (4мл) додавали 98% мурашину кислоту (2мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 8год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім доводили pH до 8-9 насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували хлороформом (4×15мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання в'язкої коричневої рідини. Її дистилювали, використовуючи апарат Кугельрора (Kugelrohr) (2мм. 180°C) до одержання дуже світлого сиропу кремового кольору (340мг, 89,3%).

Приклад 5

Зразок 5 являє собою 1-метил-7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, що одержували відповідно до нижчеподаних способів:

3-бром-5-феноксипіридин

Гідрид натрію (1,35г 80% у мінеральному маслі. 45,0ммол.) додавали в насичений розчин фенолу (4,26г, 45,3ммол.) в DMF (30мл) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год., обробляли 3,5-дибромпіридином (4,0г, 16,9ммол.) і нагрівали при 100°C протягом 48год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в суміш води (100мл) і 5М гідроксиду натрію (10мл) і екстрагували ефіром (3×60мл). Об'єднані екстракти ефіру сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до ясно-жовтої напівтвердої речовини (4,9г). Очищення виконували колонковою хроматографією на силікагелі (200г) сумішшю гексан/етилацетат/хлороформ (8:1:1, об./об.) як елюентом до одержання 2,86г (вихід 68%) безбарвного масла.

1-Бензил-7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

1-бензил-1,7-діазаспіро[4.4]нонан (500,0мг, 2,4ммол.) розчиняли в сухому толуолі (15мл) в 50-мл круглодонній колбі, обладнаній магнітною мішалкою. Через розчин пропускали азот потоком бульбашок з низькою швидкістю. У розчин, що перемішується, додавали 3-бром-5-феноксипіридин (636,8мг, 2,55ммол.), трет-бутоксид калію (1039,0мг, 9,26ммол.), гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (86,4мг, 0,14ммол.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (63,6мг, 0,06ммол.), продовжуючи очищати азотом. Потік азоту припиняли, і колбу щільно закривали й нагрівали при 90°C протягом 8год. Реакційну суміш охолоджували й розчинник видаляли ротаційним випаровуванням. Отриманий залишок суспендували в насиченому водному розчині бікарбонату натрію (10мл) і екстрагували хлороформом (4×25мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували ротаційним випаровуванням до густої темної маси. Її чистили колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш метанол/хлороформ (2:98, об./об.), до одержання 0,70г бажаної сполуки у вигляді ясно-коричневої в'язкої рідини (78,6%).

7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

У розчин 1-бензил-7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану (690мг, 1,79ммол.) в етанолі (25мл) у посудині для високого тиску додавали концентровану HCl (1мл) і Pearlman каталізатор (Pd(OH)₂, 20%, на вуглеці, 50мг). Розчин струшували під тиском 50 psi в атмосфері водню протягом 8год. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту й фільтрувальний корж промивали етанолом (20мл). Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням і рН залишку доводили до 8-9 насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Додавали твердий хлорид натрію (2г) і розчин екстрагували хлороформом (4×20мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (Na₂SO₄),

фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання 490мг бажаної сполуки у вигляді ясно-коричневої в'язкої рідини (92,7%).

1-Метил-7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

У розчин 7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану, (420мг, 1,42ммол.), що перемішується, в 37% водному розчині формальдегіду (5мл) додавали 98% мурашину кислоту (3мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 8год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім доводили рН до 8-9 насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували хлороформом (4×15мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання в'язкої рідини насиченого коричневого кольорів. Її дистильовали за допомогою апарата Кугельрора (2мм, 180°C) до одержання сиропу блідо-кремового кольору (400мг, 90,9%).

Дихлорид 1-метил-7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану

1-метил-7-(5-фенокси-3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан (200мг, 0,65ммол.) додавали в концентровану HCl (1мл) і обробляли ультразвуком протягом 5хв. Надлишок кислоти й води видаляли повторним азеотропним випаровуванням невеликими частинами етанолу. Одержували блідо-жовту тверду речовину. Тверду речовину розчиняли в мінімальній кількості абсолютного етанолу (~1мл) і потім по краплях додавали ефір доти, поки розчин не ставав мутним. Охолодження в холодильнику протягом ночі дало кристали кремового кольору, які фільтрували, промивали ефіром і сушили у вакуумній печі до одержання 210мг (85,4%) чистої солі дигідрохлориду, т. пл. 180-191°C.

Приклад 6

Зразок 6 являє собою 1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]дигідрохлорид, що одержували відповідно до нижчеподаних способів:

(3-оксоланіл)метилу метансульфонат

У розчин (3-оксоланіл)метан-1-олу (25г, 245ммол.) і триетиламіну (34,37мл, 245ммол.), що перемішується, у сухому дихорметані (250мл) при 0°C в атмосфері N₂ додавали по краплях метансульфонілхлорид (18,94мл, 245ммол.). Реакційну суміш перемішували всю ніч після того, як нагріли до кімнатної температури, потім додавали насичений розчин NaHCO₃ (100мл) і суміш перемішували протягом наступних 30хв. Двофазну суміш розділяли й видаляли органічний шар. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×25мл) і об'єднані екстракти дихлорметану сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували до одержання 42,16г (3-оксоланіл)метилметансульфонату (99%) у вигляді ясно-коричневої рідини.

3-(Бромметил)оксолан

У розчин (3-оксоланіл)метилметансульфонату (42,16г, 239,5ммол.), що перемішується, у сухому ацетоні (600мл) додавали бромід літію (101,7г, 1198ммол.). Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3год.,

потім охолоджували й розчинник видаляли ротаційним випаровуванням. Залишок розчиняли у воді (200мл) і екстрагували дихлорметаном (2×100мл). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання ясно-коричневої рідини. Її дистильовали при 70°C і тиску 1мм для одержання 33,00г (86,77%) 3-(бромметил)оксолану у вигляді безбарвної рідини.

Метил 3-аза-4,4-дифеніл-бут-3-еноат

У розчин гліцин метилового ефіру гідрохлориду (17,49г, 139ммоль.), що перемішується, у сухому дихлорметані (150мл) в атмосфері N_2 при кімнатній температурі додавали дифеніламін (25,00г, 137ммоль.) однією частиною. Реакційну суміш перемішували протягом 24год., протягом яких осаджувався хлорид амонію. Додавали воду (20мл) і шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим розчином Na_2CO_3 (2×20мл) і фізіологічним розчином (20мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання ~35г густого ясно-коричневого сиропу (99% чистоти) з виходом ~100%. Він був використаний у наступній реакції без додаткового очищення.

Метил 3-(3-оксоланіл)-2-амінопропаноат

У розчин метил 3-аза-4,4-дифенілбут-3-еноату (23,00г, 90ммоль.), що перемішується, в атмосфері N_2 у сухому DMF (25мл) і толуолі (25мл) додавали трет-бутоксид калію (10,20г, 90ммоль.) однією порцією. Реакційну суміш перемішували протягом 15хв.; вона змінила колір з жовтого на темний червоно-коричневий. Потім за допомогою канюлі додавали розчин 3-(бромметил)оксолану (15г, 90ммоль) в DMF (20мл) і сухому толуолі (20мл) протягом 30хв. Реакційну суміш перемішували протягом наступних 16год. при температурі навколишнього середовища. Потім у реакційну додавали 1н HCl (100мл), що перемішували протягом наступних 30хв. Суміш екстрагували етилацетатом (3×50мл). Доводили рН водного шару до 8-9 за допомогою K_2CO_3 , потім розчин переводили в насичений стан, використовуючи твердий NaCl, і екстрагували етилацетатом (4×50мл). Об'єднані шари етилацетату сушили (K_2CO_3), фільтрували й концентрували до одержання метил 3-(3-оксоланіл)-2-амінопропаноату (10г, 59,37%) у вигляді коричневої рідини.

Етил 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

Метил 3-(3-оксоланіл)-2-амінопропаноат (6,00г, 3,46ммоль.) поміщали в герметичну пробірку для високого тиску, потім додавали 48% водний HBr (20мл) і розчин насичували газоподібним HBr. Пробірку ретельно герметизували й нагрівали при $110-120^\circ\text{C}$ протягом 8год. Потім реакційну суміш охолоджували й вміст перенесли в 250-мл круглодонну колбу, що містить 20мл води. Надлишок кислоти видаляли ротаційним випаровуванням для одержання напівтвердої коричневої маси. Потім додавали 30% водний розчин гідрохлориду амонію (150мл) при 0°C і суміш обережно нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4год. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням для одержання твердої речовини коричневого кольору, що потім розчиняли в абсо-

лютному етанолі (50мл). Додавали концентровану H_2SO_4 (10мл) і розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8год. Вміст охолоджували на крижаній бані й потім доводили рН до 8-9 концентрованим розчином NaHCO_3 і екстрагували хлороформом (4×40мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K_2CO_3), фільтрували й концентрували для одержання коричнево-чорної рідини, що дистильовали, використовуючи апарат Кугельрора (1мм, 140°C) для одержання безбарвної рідини (4г, 68,25%) у вигляді суміші екзо- і ендоізомерів етил 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату.

Етил 1-аза-2-(нітроетил)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

Діізопропіламід літію (LDA) одержували при 0°C з діізопропіламіну (2,078г, 20,53ммоль.) і н-бутиллітію (8,21мл, 20,53ммоль.) у сухому THF (20мл) в атмосфері N_2 . У розчин, що перемішується, екзо- і ендоізомерів етил 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (2,67г, 15,79ммоль.) у сухому THF (35мл) при -78°C в атмосфері N_2 за допомогою канюлі додавали розчин LDA протягом 15хв. Реакційну суміш перемішували протягом наступних 40 хвилин. Потім протягом 15хв. у реакційну суміш за допомогою канюлі по краплях додавали розчин нітроетилену (1,45г, 20,53ммоль) у сухому THF (20мл). Після перемішування протягом 2год. при -78°C реакцію гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (20мл). Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (5×25мл), сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання 3,82г бажаного продукту (86% чистоти) у вигляді ясно-коричневої рідини, що використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

2'Н-спіро[азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]-2'-он

Етил 1-аза-2-(нітроетил)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3,82г, 86% чистоти, 15,78ммоль.) розчиняли в етанолі (50мл) у посудині для гідрогенолізу. Додавали каталітичну кількість нікелю Ренея й суміш піддавали гідрогенолізу під тиском 50 psi в Parr пристрої протягом 16год. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целюлі й промивали етанолом (20мл). Додавали каталітичну кількість (5мг) п-толуолсульфонової кислоти й реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12год. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням для одержання твердої речовини ясно-коричневого кольору. Цю речовину розчиняли в концентрованому розчині NaHCO_3 (10мл), переводили в насичений стан, використовуючи NaCl і екстрагували хлороформом (4×40мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K_2CO_3), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням для одержання твердої речовини ясно-коричневого кольору. Її очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3:\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1:0,01, об./об.), для одержання 1,96г (75%) 2'Н-спіро[азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]-2'-ону у вигляді твердої речовини кремового кольору (точка плавлення 98°C).

Спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]
У розчин 2'Н-спіро[азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]-2'-ону (1,00г, 6,02ммол.) у сухому THF (20мл) при 0°C в атмосфері N₂ додавали алюмогідрид літію (647мг, 17,7ммол.) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24год. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані й потім додавали простий ефір (20мл). Надлишок гідриду гасили додаванням по краплях 5М розчину NaOH. Отримані тверді солі алюмінату видаляли фільтруванням через шар целіту. Фільтрат сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням для одержання 800мг спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] у вигляді безбарвної рідини (87,43%).

1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]дигідрохлорид

Суміш спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] (300мг, 1,98ммол.), 3-бромпіридину (344мг, 2,18ммол.), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (54,57мг, 0,0654ммол.), гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (74,22мг, 0,131ммол.) і трет-бутоксиду калію (668,8мг, 5,96ммол.) у сухому толуолі (20мл) нагрівали в щільно закритій пробірці, що продувається аргоном при 90°C протягом 8год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і вміст переносили в 100мл круглодонну колбу. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням, і залишок розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10мл) і екстрагували хлороформом (4×15мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K₂CO₃), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання темнозбарвленого сиропу. Його очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент розчин MeOH:CHCl₃:NH₄OH (8:2:0,01, об./об.). для одержання 350мг (79,0%) 1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] у вигляді ясно-коричневого сиропу. Частину вільної основи (200мг) перетворювали в сіль гідрохлориду, що кристалізували з ізопропанолу й етанолу для одержання 200мг (76%) твердої речовини ясно-коричневого кольору (т.пл. 232-236°C).

Приклад 7

Зразок 7 являє собою 1'-(5-етокси-3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін], що одержували відповідно до нижчеподаних способів:

1'-(5-етокси-3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]

Суміш спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] (50мг, 0,3ммол.), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (9мг, 0,009ммол.), гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (12мг, 0,018ммол.), трет-бутоксиду калію (147мг, 1,2ммол.) і 5-бром-3-етоксипіридину (73мг, 0,36ммол.) у сухому толуолі (5мл) поміщали в герметичну пробірку в атмосфері аргону й нагрівали при 160°C протягом 17год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і вміст переносили в 100-мл круглодонну колбу. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням, і залишок розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10мл) і екстрагували хлороформом (4×15мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K₂CO₃), фільтрували й концент-

рували до одержання темнозбарвленого сиропу. Його очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш MeOH:CHCl₃:NH₄OH (8:2:0,01, об./об.), для одержання 28мг (27%) 1'-(5-етокси-3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] у вигляді в'язкого коричневого масла.

Приклад 8

Зразок 8 являє собою 1'-(5-фенокси-3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін], що одержували відповідно до нижчеподаних способів:

1'-(5-фенокси-3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]

Суміш спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] (50мг, 0,3ммол.), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (9мг, 0,009ммол.), гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (12мг, 0,018ммол.), трет-бутоксиду калію (147мг, 1,3ммол.) і 5-бром-3-феноксипіридину (90мг, 0,36ммол.) у сухому толуолі (5мл) нагрівали в герметичній пробірці в атмосфері аргону при 160°C протягом 17год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і вміст переносили в 100-мл круглодонну колбу. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням, і залишок розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10мл) і екстрагували хлороформом (4×15мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K₂CO₃), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання темнозбарвленого сиропу. Його очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш MeOH:CHCl₃:NH₄OH (8:2:0,01, об./об.), для одержання 55,8мг 1'-(5-фенокси-3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] (52%) у вигляді в'язкого жовто-коричневого масла.

Приклад 9

Зразок 9 являє собою 1'-(5-піримідиніл)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін], що одержували відповідно до нижчеподаних способів:

1'-(5-піримідиніл)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін]

Суміш спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] (100мг, 0,06ммол.), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (18мг, 0,0018ммол.), гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (24мг, 0,0036ммол.), трет-бутоксиду калію (300мг, 2,6ммол.) і 5-бромпіридину (114мг, 0,7ммол.) у сухому толуолі (10мл) поміщали в герметичну колбу в атмосфері аргону й нагрівали при 125°C протягом 17год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і вміст переносили в 100-мл круглодонну колбу. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням, і залишок розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10мл) і екстрагували хлороформом (4×15мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K₂CO₃), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням для одержання темнозбарвленого сиропу. Його очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш MeOH:CHCl₃:NH₄OH (8:2:0,01, об./об.), для одержання 49,0мг 1'-(5-піримідиніл)спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,3'-піролідін] (32%) у вигляді в'язкого коричневого масла.

Приклад 10

Зразок 10 являє собою 1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін], що одержували відповідно до нижчеподаних способів:

Етил хінуклідин-2-карбоксилат

Етил хінуклідин-2-карбоксилат для цього синтезу одержували відповідно до способу, описаного в Ricciardi and Doukas (Heterocycles 24: 971 (1986)). Також одержували етил хінуклідин-2-карбоксилат за допомогою хімії, аналогічної хімії, використовуваній для синтезу етил 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату, але замість 3-(бромметил)оксолану використовуючи 4-(бромметил)оксан.

Етил 2-(2-нітроетил)хінуклідин-2-карбоксилат

Діізопропіламід літію одержували при 0°C з ізопропіламіну літію (193,53мг, 1,91ммол.) і н-бутиллітію (0,764мл, 1,91ммол.) в атмосфері N₂. Його додавали за допомогою канюлі в розчин етил хінуклідину-2-карбоксилату (320мг, 1,74ммол.), що перемішується, у сухому THF (10мл) при -78°C. Через 1год. у реакційну суміш додавали по краплях розчин нітроетилену (140,41мг, 1,91ммол.) в THF (5мл). Після перемішування протягом 2год. при -78°C реакцію гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (20мл). Проводили екстракцію етилацетатом (5×25мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням для одержання 325мг (70% чистоти) етил 2-(2-нітроетил)хінуклідин-2-карбоксилату у вигляді ясно-коричневої рідини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

2'Н-спіро[азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]-2'-он

Розчин етил 2-(2-нітроетил)хінуклідин-2-карбоксилату (320мг) в етанолі (10мл) піддавали гідрогенолізу під тиском 50 psi в Parr пристрої протягом 16год., використовуючи нікель Ренея як каталізатор. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту й промивали етанолом (20мл). Додавали каталітичну кількість (5мг) п-толуолсульфонової кислоти й реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12год. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням для одержання твердої речовини ясно-коричневого кольору. Цю речовину розчиняли в концентрованому розчині NaHCO₃ (10мл), отриманий розчин переводили в насичений стан NaCl і екстрагували хлороформом (4×40мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K₂CO₃), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням для одержання твердої речовини ясно-коричневого кольору. Його очищали хроматографією, використовуючи як елюент суміш MeOH:CHCl₃:NH₄OH (8:2:0,01, об./об.), для одержання 120мг (38,2%) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини світло-кремового кольору (т. пл. 103-105°C).

Спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]

У розчин 2'Н-спіро[азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]-2'-ону (100мг, 0,55ммол.) у сухому THF (10мл) при 0°C в атмосфері N₂ додавали алюмогідрид літію (74мг, 1,94ммол.), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24год. Реак-

ційну суміш охолоджували на крижаній бані й потім додавали ефір (20мл). Надлишок гідриду гасили додаванням по краплях 5М розчину NaOH. Отримані тверді солі алюмінату видаляли фільтрацією через шар целіту. Фільтрат сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням для одержання 83мг спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін] у вигляді безбарвної рідини (90%).

1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін]

Розчин, що перемішується, спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін] (80мг, 0,48ммол.), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (26,47мг, 0,024ммол.), гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (30мг, 0,048ммол.) і трет-бутоксиду калію (215мг, 1,92ммол.) у сухому толуолі (15мл) поміщали в герметичну пробірку в атмосфері аргону й нагрівали при 90°C протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і вміст перенесли в 100-мл круглодонну колбу. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням, і залишок розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10мл) і екстрагували хлороформом (4×15мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K₂CO₃), фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням до одержання темнозбарвленого сиропу. Його очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш MeOH:CHCl₃:NH₄OH (8:2:0,01, об./об.), для одержання 102мг (85,7%) 1'-(3-піридил)спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-2,3'-піролідін] у вигляді ясно-коричневого сиропу.

Приклад 11

Зразок 11 являє собою 1'-(3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін], що одержували відповідно до нижчеподаних способів:

Етил 2-(2Н,3Н,5Н-4-оксиніл)-2-нітроацетат

2М розчин тетрахлориду титану в THF одержували повільним додаванням тетрахлориду титану (7,59г, 40ммол.) у сухому THF (20мл) при 0°C в атмосфері азоту. Потім у розчин, що перемішується, додавали етилнітроацетат (2,66г, 20ммол.), і суміш перемішували протягом 5хв. Після цього однією частиною додавали татрагідро-4-Н-піран-4-он (2,00г, 20ммол.). Потім 1,0М розчин N-метилморфоліну в THF (8,09г, 80ммол.) додавали по краплях протягом 2год. при 0°C. Після чого суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури й перемішували протягом 18год. Потім виливали у воду (20мл) і екстрагували етилацетатом (5×40мл). Об'єднані екстракти сушили протягом Na₂SO₄, фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням. Густий коричневий сироп очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш етилацетат:гексан (1:9, об./об.), для одержання 3,00г чистої сполуки у вигляді ясно-коричневого сиропу (70%).

Етил 2-(4-оксаніл)-2-аміноацетат

Нікель Ренея (~2г) додавали в розчин етил 2-(2Н,3Н,5Н-4-оксиніл)-2-нітроацетату (2,50г, 11,62ммол.) в етанолі (50мл) і концентрований HCl (1мл). Суміш піддавали гідрогенолізу під тиском 50 psi в Parr пристрої протягом 18год. Каталізатор обережно видаляли фільтруванням через шар

целіту. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням. Доводили рН залишку до 8-9 насиченим водним розчином NaHCO_3 , потім отриманий розчин переводили в насичений стан за допомогою NaCl і екстрагували хлороформом ($4 \times 25\text{мл}$). Об'єднані екстракти сушили протягом K_2CO_3 , фільтрували й концентрували для одержання 2,40г (~100%) бажаної сполуки у вигляді жовто-коричневої рідини.

Гідрохлорид 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксильної кислоти

Етил 2-(оксаніл)-2-аміноацетат (1,50г, 8,02ммол.) розчиняли в 48% HBr (10мл) у пробірці для високого тиску й насичували газоподібним HBr . Пробірку обережно щільно закривали й нагрівали протягом 12год. при $120-130^\circ\text{C}$. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, переносили в 250-мл круглодонну колбу й видаляли кислоту ротаційним випаровуванням. Темнозбарвлений осад розчиняли в 30% розчині аміаку (50мл). Цю суміш перемішували протягом 5год. при кімнатній температурі, доти, поки не завершилася циклізація бажаної кислоти. Розчин аміаку видаляли ротаційним випаровуванням для одержання твердої речовини ясно-коричневого кольору, яку повторно розчиняли в 5мл води й очищали на іонно-обмінній смолі, використовуючи як елюент воду й аміак (30% водний). Аміачні фракції, що містять бажану кислоту, поєднували й концентрували для одержання чистої кислоти, яку перетворювали в сіль HCl і кристалізували з ізопропанолу й діетилового ефіру для одержання 1,21г (85%) твердої речовини кремового кольору (т. пл. 232°C , перетворюючись у коричневу, плавиться при $253-254^\circ\text{C}$).

Етил 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат
Розчин гідрохлориду 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксильної кислоти (1,20г, 6,76ммол.) в абсолютному етанолі (10мл) і концентрованої сірчаної кислоти (2мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8год. Реакційну суміш охолоджували й доводили рН до 8-9 насиченим водним розчином NaHCO_3 . Розчин переводили в насичений стан, використовуючи твердий NaCl , і екстрагували хлороформом ($4 \times 20\text{мл}$). Об'єднані екстракти сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням, одержуючи ясно-коричневу рідину. Її очищали дистиляцією Кугельрора при 120°C і тиску 2,5мм для одержання 1,00г (90%) у вигляді безбарвної рідини.

Етил 1-аза-7-(2-нітроетил)біцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат

Діізопропіламід літію одержували додаванням н-бутиллітію (1,70мл, 6,26ммол.) у діізопропіламін (431,1мг, 6,26ммол.) у сухому THF (5мл) при 0°C в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. і потім за допомогою канюлі переносили в розчин, що перемішується, етил 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилату (600мг, 3,55ммол.) в THF (20мл) при -78°C в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом 30хв. при -78°C , потім за допомогою канюлі додавали розчин нітроетилену (285,3мг, 3,91ммол.) в THF (10мл) і реакційну суміш

перемішували протягом наступних 2год. при -78°C . Після цього реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl (10мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й потім екстрагували етилацетатом ($4 \times 20\text{мл}$). Об'єднані фракції сушили (K_2CO_3), фільтрували й концентрували, одержуючи 650мг ясно-коричневої рідини. Її очищали колонковою хроматографією, використовуючи суміш етилацетат:дихлорметан (8:2, об./об.), одержуючи 600мг (85%) жовто-коричневої рідини.

2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]-2'-он

Етил 1-аза-7-(2-нітроетил)біцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (550мг, 2,27ммол.) розчиняли в етанолі (25мл) і піддавали гідрогенолізу під тиском 50 psi протягом 18год., використовуючи як каталізатор нікель Ренея. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту. Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням. Отриманий залишок розчиняли в толуолі (50мл) і додавали каталітичну кількість п-толуолсульфонової кислоти (10мг). Розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12год. і потім видаляли розчинник ротаційним випаровуванням. Залишок додавали в насичений розчин NaHCO_3 (10мл) і екстрагували хлороформом ($5 \times 15\text{мл}$). Об'єднані екстракти хлороформу сушили (K_2CO_3), фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1:0,01, об./об.), одержуючи 320мг (85%) чистої сполуки у вигляді густого сиропу кремового кольору.

2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]

У розчин 2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]-2'-ону (300мг, 1,80ммол.), що перемішується, у сухому THF (30мл) при 0° в атмосфері N_2 додавали LiAlH_4 (274,33мг, 7,22ммол.). Крижану баню видаляли й реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C , додавали діетилефір (20мл) і по краплях додавали 5М NaOH при постійному помішуванні доти, поки весь LiAlH_4 , що не прореагував, не випав в осад у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту й фільтрат сушили (K_2CO_3), фільтрували й концентрували, одержуючи 250мг (70%) безбарвного сиропу.

1'-(3-піридил)-2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін]

2'Н-спіро[1-азабіцикло[2.2.1]гептан-7,3'-піролідін] (100мг, 0,66ммол.), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (30мг, 0,020ммол.), гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-нафтил (45мг, 0,040ммол.), трет-бутоксид калію (369мг, 3,3ммол.), 3-бромпіридин (114мг, 0,72ммол.) і сухий толуол (10мл) поміщали в пробірку для високого тиску, що прочищали аргоном. Пробірку обережно щільно закривали й нагрівали протягом 8год. при 90°C . Реакційну суміш охолоджували, переносили в круглодонну колбу, і розчинник видаляли ротаційним випаровуванням. Залишок виливали в насичений розчин NaHCO_3 (5мл) і екстрагували хлороформом ($4 \times 15\text{мл}$). Об'єднані екстракти хлороформу сушили над

K₂CO₃, фільтрували й концентрували ротаційним випаровуванням. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш CHCl₃:MeOH:NH₄OH (8:2:0,01, об./об.) до одержання 130мг (86,7%) ясно-коричневого сиропу. Під впливом світла й повітря продукт стає темно-коричневим.

Приклади 12 і 13

Зразки 12 і 13 являють собою, відповідно. (+) і (-)-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, які одержували відповідно до нижчеподаних способів:

Діастереомерні S-пролінаміди 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану

У суспензію для перемішування N-(трет-бутоксикарбоніл)-8-проліну (4,67г, 21,7ммол.) у дихлорметані (100мл) в атмосфері азоту додавали в зазначеному порядку триетиламін (6,0мл, 43ммол.) і дифенілхлорфосфат (4,0мл, 19ммол.). Після перемішування протягом 1,5год. при температурі навколишнього середовища реакційну суміш обробляли розчином 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану (4,40г, 21,6ммол.) у дихлорметані (10мл). Суміш перемішували протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища. Потім додавали розчин гідроксиду натрію (30мл, 5М). Після перемішування протягом ще однієї години суміш виливали в ділильну лійку із хлороформом (30мл) і водою (30мл). Суміш енергійно струшували й шари відокремлювали. Органічний шар і 30мл хлороформного екстракту з водного шару поєднували, сушили (MgSO₄) і концентрували ротаційним випаровуванням. Залишок (7,2г) розчиняли в дихлорметані (100мл) і поєднували із трифтороцтовою кислотою (50мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1год. Летучі компоненти випаровували спочатку ротаційним випаровуванням, потім за допомогою вакуумного насоса. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, використовуючи як елюент 10% ацетонітрил, 0,1% трифтороцтову кислоту у воді. Відібрані фракції поєднували й концентрували, одержуючи 3,13г (вихід 79%) діастереомеру, який елюював за 11,4хв., і 2,90г (вихід 74%) діастереомеру, який елюював за 13,2хв., обоє у вигляді білих піноподібних речовин (приблизно солі монотрифтороцтової кислоти).

(+) і (-)-7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан

Кожний із двох діастереомерних S-пролінамідів розчиняли в дихлорметані (50мл) і триетиламіні (2-3мл) і потім поєднували з фенілізотіоціонатом (1,73г, 12,8ммол. для діастереомеру, що більш швидко елює, й 1,57г, 11,6ммол. для діастереомеру, що більш пізно елює). Дві реакційні суміші перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16год., час, при якому тонкошарова хроматографія показала повне завершення реакції. Суміші концентрували ротаційним випаровуванням, і кожний залишок поміщали в дихлорметан (10мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (10мл). Ці реакції прово-

дили при 50°C протягом 16год. і суміші концентрували до сухого стану. Колонкова хроматографія на силікагелі з використанням суміші 80:20:2 хлороформ/метанол/аміак дала 620мг (похідне від діастереомеру, що більш швидко елює, вихід 40,5%) і 720мг (похідне від діастереомеру, що повільніше елює, вихід 50,7%), у вигляді ясно-коричневого масла. Хіральний аналіз ВЕРХ виконували на колонці Chiralcel OD®, використовуючи суміш 7:3 гексан/етанол. Ізомер, похідний від діастереомеру, що більш швидко елює, мав більший час відстоювання на хіральной колонці (10,9хв.); ізомер, похідний від діастереомеру, що повільніше елює, показав час відстоювання 8,7хв. на хіральной колонці. Зразки були енантімерно чистими в межах детектування (-2%).

Приклад 14

Дослідження *in vitro* фармакології 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонану показало, що він є антагоністом як підтипу $\alpha_4\beta_2$ (IC₅₀=193мк; I_{max}=50%), так і підтипів NNR, що впливають на вивільнення допаміну (IC₅₀=901нМ; I_{max}=67%). Здатність цієї сполуки до неповного інгібування вивільнення допаміну є особливо значимою, оскільки вказує, що ця сполука (і інші в класі N-арилспіродіазаалканів) може бути корисною для порушення системи компенсації допаміну. і в такий спосіб для лікування порушень, які нею опосередковані. Такі порушення включають наркотичну залежність і токсикоманію, споживання тютюну й збільшення ваги, що відбувається при припиненні прийому лікарського засобу.

Далі *in vivo* про те, що N-арилспіродіазаалкани можуть бути корисні таким чином, були отримані в результаті 14-денного безпечного профілактичного фармакологічного дослідження, у якому 7-(3-піридил)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан зменшив збільшення ваги в щурів, не проявляючи властивостей, що приводять до сенсibilізації.

Грунтуючись на цих даних, очевидно, що сполуки класу N-арилспіродіазаалканів, розкритих у даному описі, являють собою корисну альтернативу для лікування залежностей від лікарських засобів, що допускають зловживання, включаючи спирт, амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, кофеїн, канабіноїди, кокаїн, галюциногени, опіати, фенциклідин і тютюн, і для лікування порушень, пов'язаних з харчуванням, таких як ожиріння, що відбувається після припинення прийому лікарського засобу, при цьому зменшуючи побічні ефекти. пов'язані з використанням психомоторних стимуляторів (тривожність, сонливість, звикання й т.д.).

Маючи в такий спосіб розкрити сутність даного винаходу, слід зазначити, що можливі багато які модифікації, заміни й варіанти даного винаходу. Повинно бути ясно, що даний винахід може бути реалізований інакше, ніж, зокрема, описано. Такі модифікації, заміни й варіанти повинні знаходитись в об'ємі даного опису.

