



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92083 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 451/08 (2006.01)

C07D 451/14 (2006.01)

C07D 519/00

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АЗАБІЦИКЛІЧНІ АЛКАНОВІ ПОХІДНІ, ЗАМІЩЕНІ КОНДЕНСОВАНИМ БІЦИКЛОГЕТЕРОЦИКЛОМ

1

2

(21) а200814598

(22) 15.05.2007

(24) 27.09.2010

(86) PCT/US2007/068930, 15.05.2007

(31) 60/802,195

(32) 19.05.2006

(33) US

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) ЦЗИ ЦЗЯНЬГО, US, ЛІ ТАО, US, ЛІНЧ КРІС-ТОФЕР Л., US, ГОПАЛАКРІШНАН МУРАЛІ, US

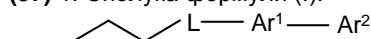
(73) ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, US

(56) WO 2006091963 (A1) 31.08.2006

WO2004110990 (A2) 23.12.2004

WO 0044755 (A1) 03.08.2000

(57) 1. Сполука формули (I):

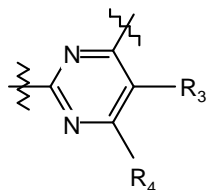


, (I) (I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір, амід або проліки, де n означає 1, 2 або 3;

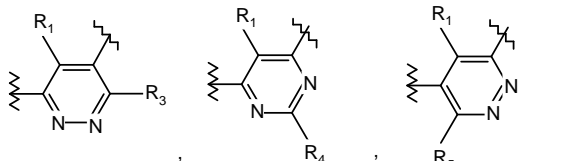
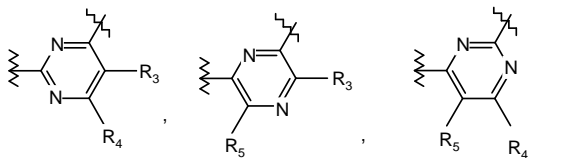
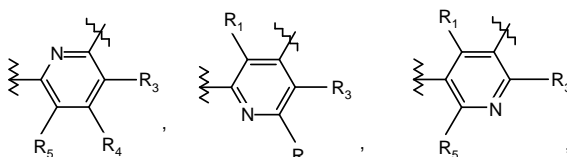
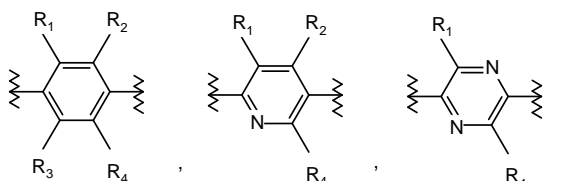
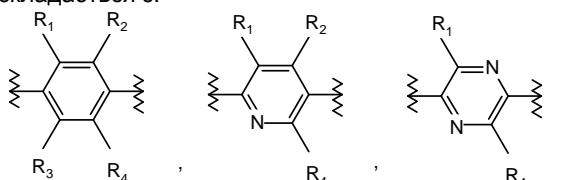
A означає N або N⁺-O⁻;

R означає водень, алкіл, циклоалкілалкіл і арилалкіл;

L вибирають із групи, яка складається з O, S та -N(R_a)-;Ar¹ означає 6-членний арил або 6-членний гетероарил; іAr² означає біциклічний гетероарил; іR_a вибирають із групи, яка складається з водню, алкілу й алкілкарбонілу;за умови, що, якщо Ar¹ означає

, (II)

то L означає O або S.

2. Сполука за п. 1, де Ar¹ вибирають із групи, яка складається з:де R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ незалежно вибирають із групи, яка складається з ацилу, ацилокси, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксіміно, алкоксисульфонілу, алкілу,

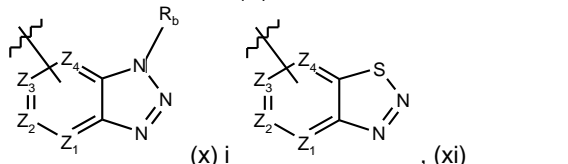
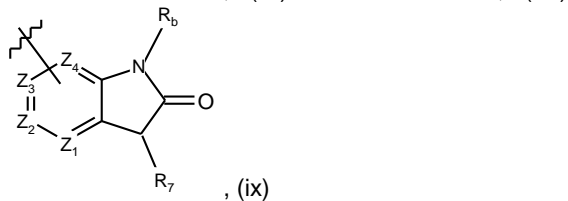
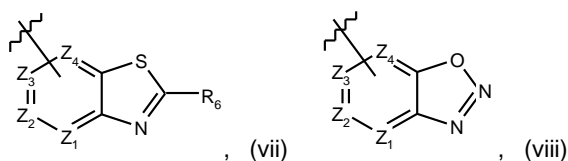
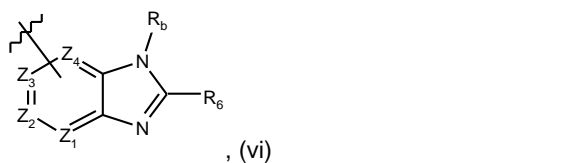
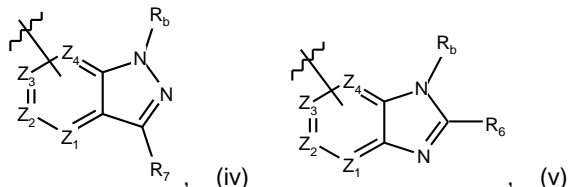
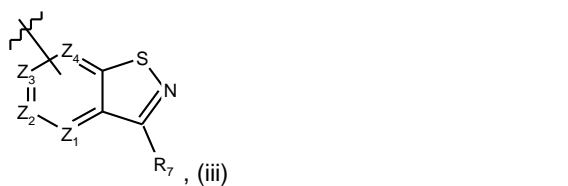
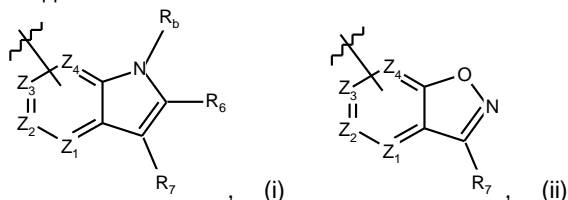
(13) C2

(11) 92083

(19) UA

алкілсульфонілу, алкінілу, аміно, карбокси, ціано, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, тіоалкокси, $-NR_gR_i$, (NR_gR_i) алкілу, (NR_gR_i) алкокси, (NR_gR_i) карбонілу і (NR_gR_i) сульфонілу;
 R_g і R_i , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу.

3. Сполука за п. 1, де Ar^2 вибирають із групи, яка складається з



де Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 , кожен незалежно, означає атом азоту або вуглецю, де атом вуглецю необов'язково заміщений замісником, який вибирається із групи, яка складається з водню, галогену, алкілу, $-OR_c$, $-алкіл-OR_c$, $-NR_dR_e$ і $-алкіл-NR_dR_e$;

R_b вибирають із групи, яка складається з водню, алкілу й алкілкарбонілу;

R_c означає алкіл;

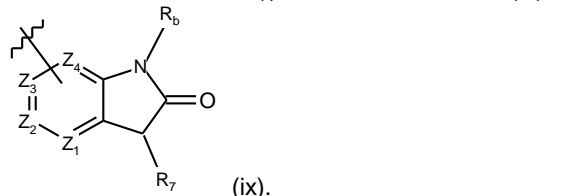
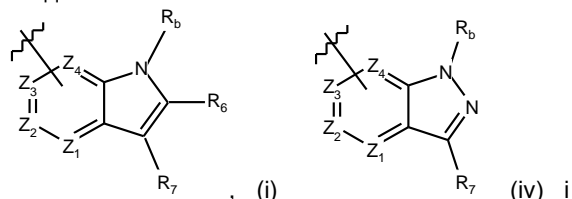
R_d і R_e , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу;

R_6 і R_7 , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксіміно, алкоксисульфону, алкілу, алкілкарбонілу, алкілкарбонілокси, алкілсульфонілу, алкінілу, карбокси, ціано, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, водню, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, тіоалкокси, $-NR_gR_i$, (NR_gR_i) алкілу, (NR_gR_i) алкокси, (NR_gR_i) карбонілу і (NR_gR_i) сульфонілу;

R_g і R_i , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу.

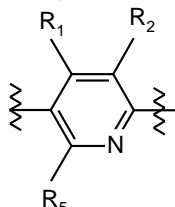
4. Сполука за п. 2, де

A означає N ; R означає метил або водень; L означає O ; n означає 2 і Ar^2 вибирають із групи, яка складається з



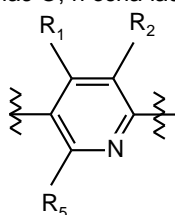
5. Сполука за п. 2, де

A означає N ; R означає метил або водень; L означає O ; n означає 2; Ar^1 означає

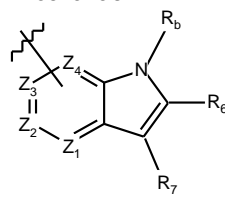


6. Сполука за п. 2, де

A означає N ; R означає метил або водень; L означає O ; n означає 2; Ar^1 означає



і Ar^2 означає



7. Сполука за п. 1, яка вибирається з групи, що складається з:

5-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1H-індолу;

4-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолу;
5-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індолу;
5-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індолу;
4-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолу;
6-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індолу;
5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолу;
4-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолу;
6-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолу;
[6-(1Н-індол-6-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]аміну;
5-{6-[(ендо)-9-метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ілокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолу;
(ендо)-3-[6-(бензо[*b*]тіофен-5-іл)піридазин-3-ілокси]-9-метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонану;
5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину;
5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину;
5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індолу;
5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолу;
4-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолу;
6-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолу;
(ендо)-N-(5-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну;
(ендо)-N-(5-(1Н-індол-4-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну;
(ендо)-N-(5-(1Н-індол-6-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну;
(ендо)-N-{5-[2-(трифторметил)-1Н-індол-5-іл]піридин-3-іл}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну;
5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину;
5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}індолін-2-ону;
5-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індолу;
(1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-(6-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-оксиду;
(1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-(6-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-оксиду;
4-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індолу;
5-{5-[(екзо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індолу;
5-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}індолін-2-ону;
5-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину;
5-{5-[(екзо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину.

8. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

9. Спосіб селективного модулювання ефектів нікотинових $\alpha 7$ -рецепторів ацетилхоліну, нікотинових $\alpha 4\beta 2$ -рецепторів ацетилхоліну або нікотинових $\alpha 7$ - і $\alpha 4\beta 2$ -рецепторів ацетилхоліну, у ссавців, що включає введення ефективної кількості сполуки за п. 1.

10. Спосіб лікування або попередження стану або порушення, яке вибирається з групи, що складається з порушення відносно дефіциту уваги, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги (ADHD), хвороби Альцгеймера (AD), легкого когнітивного ушкодження, старечої деменції, деменції при СНІД, хвороби Піка, деменції, яка асоціюється з тільцями Леві, деменції, яка асоціюється із синдромом Дауна, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Хантінгтона, погіршеної CNS-функції, пов'язаної з травматичним ушкодженням головного мозку, гострого болю, післяопераційного болю, хронічного болю, запалення, запального болю, невропатичного болю, безплідності, недостатності розвитку нових кровоносних судин, пов'язаної з

загоєнням рани, недостатності розвитку нових кровоносних судин, пов'язаної з васкуляризацією трансплантата і недостатністю циркуляції, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, виразкового коліту, запального захворювання кишечника, відторгнення трансплантованого органа, гострого імунного захворювання, пов'язаного з трансплантацією органа, хронічного імунного захворювання, пов'язаного з трансплантацією органа, септичного шоку, токсичного шокowego синдрому, синдрому сепсису, депресії і ревматоїдного спондиліту, що включає стадію введення сполуки за п. 1.

11. Спосіб за п. 10, де стан або порушення вибирають із групи, яка складається з когнітивного порушення, нейродегенерації і шизофренії.

12. Спосіб за п. 10, який додатково включає введення сполуки за п. 1 у комбінації з атипичним нейрореплетиком.

13. Спосіб за п. 10, який додатково включає введення сполуки за п. 1 у комбінації з лікарським засобом, застосовуваним для лікування порушень гіперактивності відносно дефіциту уваги й інших когнітивних порушень, таких як хвороба Альцгеймера.

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США під номером 60/802195, поданої 19 травня 2006 року, зміст якої включений в даний контекст шляхом посилання.

Даний винахід належить до азабіциклічних алканових похідних, заміщених конденсованим біциклопентероциклом, до композицій, що містять такі сполуки, і способів лікування станів і порушень з використанням таких сполук і композицій.

Нікотинові рецептори ацетилхоліну (nAChR) у значній мірі поширені в центральній (CNS) і периферичній (PNS) нервових системах. Такі рецептори відіграють важливу роль у регуляції CNS-функції, особливо шляхом модулюючого вивільнення великого ряду нейромедіаторів, включаючи, але не обов'язково обмежуючи цим, ацетилхолін, норепінефрін, допамін, серотонін і GABA. Отже, нікотинові рецептори опосередковують дуже широкий діапазон фізіологічних ефектів і націлені на терапевтичне лікування порушень, пов'язаних з когнітивною функцією, навчанням і пам'яттю, нейродегенерацією, болем і запаленням, психозом і сенсорним ворітним механізмом, настроєм і емоціями, поряд з іншими.

Множина підтипів nAChR існує в CNS і периферичній нервовій системі. Кожен підтип має різний вплив на регуляцію загальної фізіологічної функції. Типово, nAChR являють собою іонні канали, які сконструйовані з п'ятимірної сукупності білків у вигляді субодиниць. Щонайменше 12 білків у вигляді субодиниць, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ і $\beta 2$ - $\beta 4$, ідентифіковані в нейронній тканині. Ці субодиниці придатні для великої різноманітності гомомерних і гетеромерних комбінацій, що пояснює різні підтипи рецептора. Наприклад, домінуючий рецептор, відповідальний за високу афінність до зв'язування нікотину в тканині головного мозку, має склад $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$

($\alpha 4\beta 2$ -підтип), у той час як інша велика популяція рецепторів включає гомомерні рецептори $(\alpha 7)_5(\alpha 7$ -підтип).

Деякі сполуки, подібні до рослинного алкалоїдного нікотину, взаємодіють із усіма підтипами nAChR, що пояснюється фізіологічними ефектами даної сполуки. Хоча показано, що нікотин має множинну біологічних активностей, не всі ефекти, опосередковувані нікотинном, є бажаними. Наприклад, нікотин викликає шлунково-кишкові і серцево-судинні побічні ефекти, які інтерферують з терапевтичними дозами, і добре відомі його природа, що виробляє звикання, і гостра токсичність. Ліганди, селективні відносно взаємодії тільки з певними підтипами nAChR, мають потенціал для досягнення корисних терапевтичних ефектів зі збільшеною межею безпеки.

$\alpha 7$ - і $\alpha 4\beta 2$ -nAChR відіграють значну роль у випадку посилення когнітивної функції, включаючи аспекти навчання, пам'яті й уваги (Levin E.D., J. Neurobiol., 53: 633-640, 2002). Наприклад, $\alpha 7$ -nAChR пов'язані зі станами і порушеннями, що належать до порушення відносно дефіциту уваги, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги (ADHD), хвороби Альцгеймера (AD), легкого когнітивного ушкодження, старечої деменції, деменції, яка асоціюється з тільцями Леві, деменції при СНІД, хвороби Піка, а також до когнітивних дефіцитів, які асоціюються із шизофренією, серед інших системних активностей. $\alpha 4\beta 2$ -Підтип рецептора бере активну участь відносно уваги, пізнання, шизофренії, епілепсії і контролювання болю (Paterson and Norberg, Progress in Neurobiology, 61, 75-111, 2000).

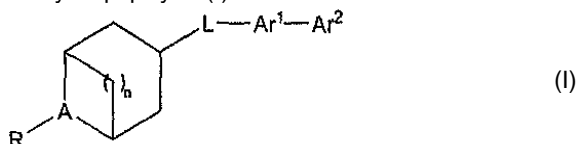
Активність, у випадку як $\alpha 7$ -, так і $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, можна модифікувати або регулювати шляхом уве-

дення лігандів nAChR селективного підтипу. Ліганди можуть виявляти антагоністичні, агоністичні або часткові агоністичні властивості. Також відомі сполуки, що діють як позитивні алостеричні модулятори.

Незважаючи на те, що відомі сполуки, які не-селективно виявляють активність у діапазоні підтипів нікотинового рецептора, включаючи $\alpha 4\beta 2$ - і $\alpha 7$ -nAChR, повинно бути корисним одержання сполук, які селективно взаємодіють з $\alpha 7$ -вмісними нейронними nAChR, $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, або як $\alpha 7$ -, так і $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, у порівнянні з іншими підтипами.

Даний винахід належить до азабіциклічних сполук, заміщених конденсованим біциклогетероциклом, а також до композицій, що містять такі сполуки, і способу їхнього застосування.

Один аспект даного винаходу належить до сполуки формули (I):



або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, аміду або проліків, де

n означає 1, 2 або 3;

A означає N або N⁺-O⁻;

R означає водень, алкіл, циклоалкілалкіл і арилалкіл;

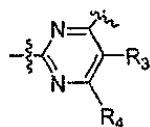
L вибирають із групи, яка складається з O, S і N(R_a)-;

Ar¹ означає 6-членний арил або 6-членний гетероарил;

Ar² означає біциклічний гетероарил; і

R_a вибирають із групи, яка складається з водню, алкілу й алкілкарбонілу;

за умови, що якщо Ar¹ означає



то L означає O або S.

Інший аспект даного винаходу належить до фармацевтичних композицій, що містять сполуки відповідно до даного винаходу. Такі композиції можна вводити згідно зі способом відповідно до даного винаходу, типово, як частину лікувальної схеми для лікування або попередження станів і порушень, пов'язаних з активністю nAChR, і, більш конкретно, активністю $\alpha 7$ -nAChR.

Ще інший аспект даного винаходу належить до способу селективної модуляції активності nAChR, наприклад, активності $\alpha 7$ -nAChR. Спосіб придатний для лікування і/або попередження станів і порушень, пов'язаних з модуляцією активності $\alpha 7$ -nAChR у ссавців. Більш конкретно, спосіб придатний у випадку станів і порушень, пов'язаних з порушенням відносно дефіциту уваги, порушенням гіперактивності відносно дефіциту уваги (ADHD), хворобою Альцгеймера (AD), легким когнітивним ушкодженням, старечою деменцією, деменцією при СНІД, хворобою Піка, деменцією, яка асоцію-

ється з тільцями Леві, деменцією, яка асоціюється із синдромом Дауна, хворобою Шарко (бічний аміотрофічний склероз), хворобою Хантінгтона, погіршеною CNS-функцією, яка асоціюється із травматичним ушкодженням головного мозку, гострим боєм, післяопераційним боєм, хронічним боєм, запальним боєм, невропатичним боєм, безплідністю, необхідністю росту нових кровоносних судин, пов'язаною з загоєнням рани, необхідністю росту нових кровоносних судин, пов'язаною з васкуляризацією трансплантатів і недостатністю циркуляції, більш конкретно, циркуляції навколо васкулярної оклюзії, серед інших системних активностей, наприклад, запальної відповіді, опосередкованої TNF.

Сполуки і композиції, що містять ці сполуки, і способи лікування або попередження станів і порушень за рахунок уведення цих сполук, далі описуються в даному контексті.

Визначення термінів

Мають на увазі, що окремі терміни, як використовувані в даному описі, належать до наступних визначень, як докладно зазначено нижче.

Термін «ацил», як використовується в даному контексті, означає алкільну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через карбонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади ацилу включають, але не обмежуючи цим, ацетил, 1-оксипропіл, 2,2-диметил-1-оксипропіл, 1-оксобутил і 1-оксопентил.

Термін «ацилокси», як використовується в даному контексті, означає ацильну групу, як описано в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через атом кисню. Типові приклади ацилокси включають, але не обмежуючи цим, ацетилокси, пропіонілокси і ізобутирилокси.

Термін «алкеніл», як використовується в даному контексті, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить 2-10 атомів вуглецю, і містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, утворений видаленням двох атомів водню. Типові приклади алкенілу включають, але не обмежуючи цим, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 2-метил-1-гептеніл і 3-деценіл.

Термін «алкокси», як використовується в даному контексті, означає алкільну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через атом кисню. Типові приклади алкокси включають, але не обмежуючи цим, метокси, етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси і гексилокси.

Термін «алкоксіалкокси», як використовується в даному контексті, означає алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через іншу алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади алкоксіалкокси включають, але не обмежуючи цим, трет-бутоксиметокси, 2-етоксиметокси, 2-метоксинетокси і метоксиметокси.

Термін «алкоксіалкіл», як використовується в даному контексті, означає алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до зали-

шку вихідної молекули через алкільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади алкоксіалкілу включають, але не обмежуючи цим, трет-бутоксиметил, 2-етоксіетил, 2-метоксіетил і метоксиметил.

Термін «алкоксикарбоніл», як використовується в даному контексті, означає алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через карбонільну групу, яка являє собою $-C(O)-$, як зазначено в даному контексті. Типові приклади алкоксикарбонілу включають, але не обмежуючи цим, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

Термін «алкоксіаміно», як використовується в даному контексті, означає алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через іміногрупу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади алкоксіаміно включають, але не обмежуючи цим, етоксидіамінометил і метоксидіамінометил.

Термін «алкоксисульфоніл», як використовується в даному контексті, означає алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через сульфонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади алкоксисульфонілу включають, але не обмежуючи цим, метоксисульфоніл, етоксисульфоніл і пропоксисульфоніл.

Термін «алкіл», як використовується в даному контексті, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-6 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають, але не обмежуючи цим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил і н-гексил.

Термін «алкілкарбоніл», як використовується в даному контексті, означає алкільну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через карбонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади алкілкарбонілу включають, але не обмежуючи цим, ацетил, 1-оксопропіл, 2,2-диметил-1-оксопропіл, 1-оксобутил і 1-оксопентил.

Термін «алкілкарбонілокси», як використовується в даному контексті, означає алкілкарбонільну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через атом кисню. Типові приклади алкілкарбонілокси включають, але не обмежуючи цим, ацетилокси, етилкарбонілокси і трет-бутилкарбонілокси.

Термін «алкілсульфоніл», як використовується в даному контексті, означає алкільну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через сульфонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади алкілсульфонілу включають, але не обмежуючи цим, метилсульфоніл і етилсульфоніл.

Термін «алкілтіо», як використовується в даному контексті, означає алкільну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через атом сірки. Типові приклади алкілтіо включають, але не обмежуючи цим, метилтіо, етилтіо, трет-бутилтіо і гексилтіо.

Термін «алкініл», як використовується в даному контексті, означає вуглеводень з лінійним або

розгалуженим ланцюгом, що містить 2-10 атомів вуглецю і містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Типові приклади алкінілу включають, але не обмежуючи цим, ацетиленіл, 1-пропініл, 2-пропініл, 3-бутініл, 2-пентініл і 1-бутініл.

Термін «амідо», як використовується в даному контексті, означає аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу, приєднану до залишку вихідної молекули через карбонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади амідів включають, але не обмежуючи цим, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл і етилметиламінокарбоніл.

Термін «арил», як використовується в даному контексті, означає ароматичну моноциклічну або біциклічну систему. Типові приклади арилу включають, але не обмежуючи цим, феніл і нафтил.

Арильні групи відповідно до даного винаходу заміщені 0, 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з ацилу, ацилокси, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксіаміно, алкоксисульфонілу, алкілу, алкілсульфонілу, алкінілу, аміно, карбокси, ціано, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, тіоалкокси, $-NR_gR_i$, (NR_gR_i) алкілу, (NR_gR_i) алкокси, (NR_gR_i) карбонілу і (NR_gR_i) сульфонілу, де R_g і R_i , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу.

Термін «арилкарбоніл», як використовується в даному контексті, означає арильну групу, як зазначено в даному контексті, або бензильну групу, приєднану до залишку вихідної молекули через карбонільну групу, яка являє собою $-C(O)-$, як зазначено в даному контексті. Типові приклади арилкарбонілу включають, але не обмежуючи цим, фенілкарбоніл і бензилкарбоніл.

Термін «арилоксикарбоніл», як використовується в даному контексті, означає арил-О-групу, де арил з арил-О- має значення, як зазначено в даному контексті, або бензилоксигрупу, приєднану до залишку вихідної молекули через карбонільну групу, яка являє собою $-C(O)-$, як зазначено в даному контексті. Типові приклади арилоксикарбонілу включають, але не обмежуючи цим, феноксикарбоніл і бензилоксикарбоніл.

Термін «арилсульфоніл», як використовується в даному контексті, означає арильну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через сульфонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади арилсульфонілу включають, але не обмежуючи цим, фенілсульфоніл, (метиламінофеніл)сульфоніл, (диметиламінофеніл)сульфоніл і (нафтил)сульфоніл.

Термін «карбоніл», як використовується в даному контексті, означає групу $-C(O)-$.

Термін «карбокси», як використовується в даному контексті, означає групу $-CO_2H$.

Термін «ціано», як використовується в даному контексті, означає групу $-CN$.

Термін «форміл», як використовується в даному контексті, означає групу $-C(O)H$.

Термін «галоген», як використовується в даному контексті, означає -Cl, -Br, -I або -F.

Термін «галогеналкокси», як використовується в даному контексті, означає щонайменше один атом галогену, як зазначено в даному контексті, приєднаний до залишку вихідної молекули через алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади галогеналкокси включають, але не обмежуючи цим, хлорметокси, 2-фторетокси, трифторметокси і пентафторетокси.

Термін «галогеналкіл», як використовується в даному контексті, означає щонайменше один атом галогену, як зазначено в даному контексті, приєднаний до залишку вихідної молекули через алкільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади галогеналкілу включають, але не обмежуючи цим, хлорметил, 2-фторетил, трифторметил, пентафторетил і 2-хлор-3-фторпентил.

Термін «гетероарил» означає ароматичний п'яти- або шестичленний цикл, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які незалежно вибрані із групи, яка складається з атомів азоту, кисню і сірки. Гетероарильні групи приєднані до залишку вихідної молекули через атом вуглецю або азоту. Типові приклади гетероарилу включають, але не обмежуючи цим, фурил, імідазоліл, індазоліл, бензотіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетразоліл, тіадіазоліл, тiazоліл, тієніл, триазиніл і триазоліл.

Гетероарильні групи відповідно до даного винаходу заміщені 0, 1, 2 або 3 замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксисульфону, алкілу, алкілкарбонілу, алкілкарбонілокси, алкілсульфонілу, алкілтію, алкінілу, карбокси, ціано, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, $-NR_gR_i$, $(NR_gR_i)алкілу$, $(NR_gR_i)алкокси$, $(NR_gR_i)карбонілу$ і $(NR_gR_i)сульфонілу$, де R_g і R_i , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу.

Термін «біциклічний гетероарил» належить до кондензованого ароматичного дев'яти- і десятичленного біциклу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які незалежно вибрані із групи, яка складається з атомів азоту, кисню і сірки. Біциклічні гетероарильні групи приєднані до залишку вихідної молекули через атом вуглецю або азоту. Типові приклади біциклічних гетероарилів включають, але не обмежуючи цим, індоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, ізохінолініл і хінолініл. Біциклічні гетероарильні групи відповідно до даного винаходу заміщені 0, 1, 2 або 3 замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксисульфону, алкілу, алкілкарбонілу, алкілкарбонілокси, алкілсульфонілу, алкілтію, алкінілу, карбокси, ціано, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, $-NR_gR_i$, $(NR_gR_i)алкілу$, $(NR_gR_i)алкокси$, $(NR_gR_i)карбонілу$ і $(NR_gR_i)сульфонілу$, де R_g і R_i , кожен незалежно,

вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу.

Термін «гетероцикл» або «гетероциклічний», як використовується в даному контексті, означає моноциклічний гетероцикл або біциклічний гетероцикл. Моноциклічний гетероцикл являє собою 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, що містить щонайменше один гетероатом, який незалежно вибраний із групи, яка складається з атомів азоту, кисню і сірки. 3- або 4-членний цикл містить 1 гетероатом, який вибирається із групи, яка складається з атомів азоту, кисню і сірки. 5-членний цикл не містить або містить один подвійний зв'язок і один, два або три гетероатоми, які вибираються із групи, яка складається з атомів азоту, кисню і сірки. 6- або 7-членний цикл не містить або містить один або два подвійні зв'язки й один, два або три гетероатоми, які вибираються із групи, яка складається з атомів азоту, кисню і сірки. Моноциклічний гетероцикл приєднаний до залишку вихідної молекули через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що міститься в моноциклічному гетероциклі. Типові приклади моноциклічного гетероциклу включають, але не обмежуючи цим, азетидиніл, азепаніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тіадіазолініл, тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфолінсульфон), тіопіраніл і тритіаніл. Біциклічний гетероцикл є моноциклічним гетероциклом, який або конденсований з циклоалкілом, гетероарилом або іншим гетероциклом, або утворений алкільним ланцюгом, приєднаним до двох несуміжних атомів вуглецю, які містяться в моноциклічному гетероциклі. Біциклічний гетероцикл приєднаний до залишку вихідної молекули через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що міститься в моноциклічному гетероциклі. Типові приклади біциклічного гетероциклу включають, але не обмежуючи цим, азабіцикло[3.1.1]гептан, азабіцикло[3.2.1]октан, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-бензодітіоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл і 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл.

Гетероциклічні групи відповідно до даного винаходу заміщені 0, 1, 2 або 3 замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксисульфону, алкілу, алкілкарбонілу, алкілкарбонілокси, алкілсульфонілу, алкілтію, алкінілу, карбокси, ціано, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, $-NR_gR_i$, $(NR_gR_i)алкілу$, $(NR_gR_i)алкокси$, $(NR_gR_i)карбонілу$ і $(NR_gR_i)сульфонілу$, де R_g і R_i , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу.

Термін «гідрокси», як використовується в даному контексті, означає групу -OH.

Термін «гідроксіалкіл», як використовується в даному контексті, означає щонайменше одну гідроксильну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через алкілну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади гідроксіалкілу включають, але не обмежуючи цим, гідроксиметил, 2-гідроксietил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідроксипентил і 2-етил-4-гідроксигентил.

Термін «меркапто», як використовується в даному контексті, означає групу $-SH$.

Термін «нітро», як використовується в даному контексті, означає групу $-NO_2$.

Термін « $-NR_qR_i$ », як використовується в даному контексті, означає дві групи, R_q і R_i , які приєднані до залишку вихідної молекули через атом азоту. R_q і R_i кожна незалежно, означає водень або алкіл. Типові приклади $-NR_qR_i$ включають, але не обмежуючи цим, аміно, метиламіно, диметиламіно і метилетиламіно.

Термін « (NR_qR_i) алкіл», як використовується в даному контексті, означає групу $-NR_qR_i$, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через алкілну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади (NR_qR_i) алкілу включають, але не обмежуючи цим, (аміно)метил, (диметиламіно)метил і (етиламіно)метил.

Термін « (NR_qR_i) алкокси», як використовується в даному контексті, означає групу $-NR_qR_i$, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через алкоксильну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади (NR_qR_i) алкокси включають, але не обмежуючи цим, (аміно)метокси, (диметиламіно)метокси і (діетиламіно)етокси.

Термін « (NR_qR_i) карбоніл», як використовується в даному контексті, означає групу $-NR_qR_i$, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через карбонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади (NR_qR_i) карбонілу включають, але не обмежуючи

цим, амінокарбоніл, (метиламіно)карбоніл, (диметиламіно)карбоніл і (етилметиламіно)карбоніл.

Термін « (NR_qR_i) сульфоніл», як використовується в даному контексті, означає групу $-NR_qR_i$, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через сульфонільну групу, як зазначено в даному контексті. Типові приклади (NR_qR_i) сульфонілу включають, але не обмежуючи цим, аміноссульфоніл, (метиламіно)сульфоніл, (диметиламіно)сульфоніл і (етилметиламіно)сульфоніл.

Термін «сульфоніл», як використовується в даному контексті, означає групу $-S(O)_2$.

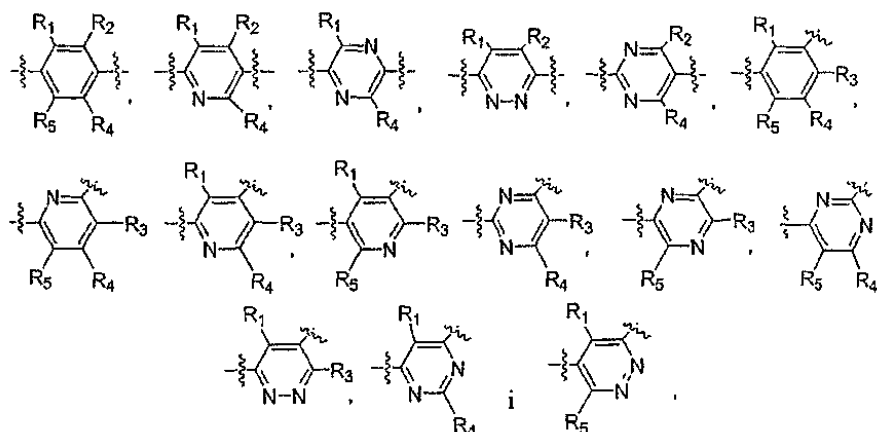
Термін «тіоалкокси», як використовується в даному контексті, означає алкілну групу, як зазначено в даному контексті, приєднану до залишку вихідної молекули через атом сірки. Типові приклади тіоалкокси включають, але не обмежуючи цим, метилтіо, етилтіо і пропілтіо.

Незважаючи на те, що звичайно може бути визнано, що зірочку використовують для вказівки того, що точний склад у вигляді субодиниць рецептора є невизначеним, наприклад, $\alpha 3\beta 4^*$ указує рецептор, що містить $\alpha 3$ - і $\beta 4$ -білки в комбінації з іншими субодиницями, причому мають на увазі, що термін « $\alpha 7$ », як використовується в даному контексті, включає рецептори, де точний склад у вигляді субодиниць є як визначеним, так і невизначеним. Наприклад, як використовується в даному контексті, $\alpha 7$ включає гомомерні $(\alpha 7)_5$ -рецептори, а $\alpha 7^*$ включає рецептори, що означають $nAChR$, що містять щонайменше одну $\alpha 7$ -субодиницю.

Сполуки відповідно до даного винаходу

Сполуки відповідно до даного винаходу мають формулу (I), як описано вище. Більш конкретно, сполуки формули (I) можуть включати, але не обмежуючи цим, сполуки, де A означає N і n означає 1 або 2. Існують окремі переважні сполуки, де A означає N; L означає O і n означає 2.

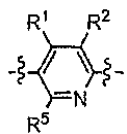
Більш конкретно, у сполуках формули (I) Ar^1 вибирають із групи, яка складається з



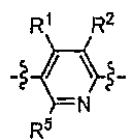
де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 незалежно означають ацил, ацилокси, алкеніл, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксііміно, алкоксисульфоніл, алкіл, алкілсульфоніл, алкініл, аміно, карбокси, ціано, форміл, галогеналкокси, галоген-

наліл, галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, меркапто, нітро, тіоалкокси, $-NR_qR_i$, (NR_qR_i) алкілу, (NR_qR_i) алкокси, (NR_qR_i) карбонілу і (NR_qR_i) сульфонілу, де R_q і R_i кожен незалежно, означають водень або алкіл.

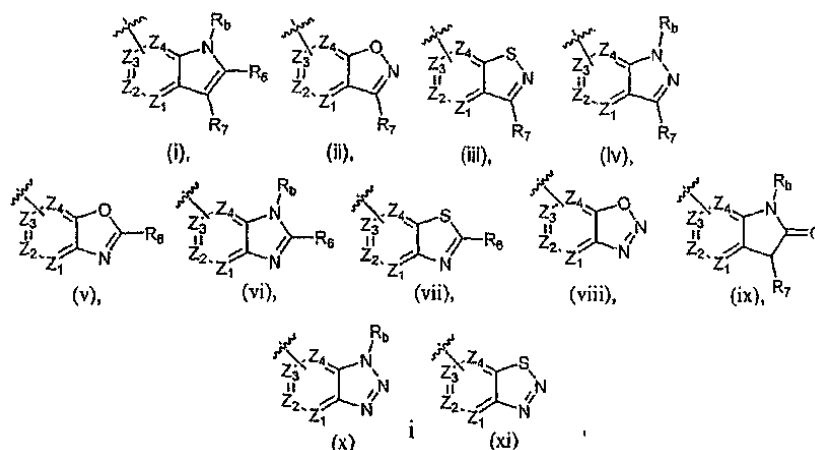
Більш переважно, Ar^1 означає



Особливо, даний винахід включає, але не обмежуючи цим, сполуки формули (I), де A означає N; R означає метил; L означає O; n означає 2; Ar^1 означає



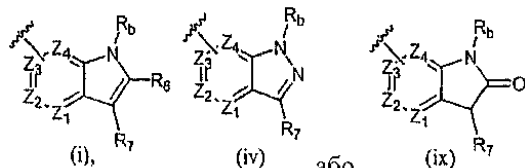
Ar у сполуках формули (I) вибирають із групи, яка складається з



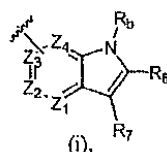
де Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 , кожен незалежно, означає атом азоту або вуглецю, де атом вуглецю необов'язково заміщений замісником, який вибирається із групи, яка складається з водню, галогену, алкілу, $-OR_c$, $-алкіл-OR_c$, $-NR_dR_e$ і $-алкіл-NR_dR_e$; R_b вибирають із групи, яка складається з водню, алкілу й алкілкарбонілу; R_c означає алкіл; R_i і R_o , кожен незалежно, вибирають з групи, яка складається з водню й алкілу; R_6 і R_7 , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксііміно, алкоксисульфонілу, алкілу, алкілкарбонілу, алкілкарбонілокси, алкілсульфонілу, алкінілу, карбокси, ціано, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, водню, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, тіоалкокси, $-NR_gR_i$, $(NR_gR_i)алкілу$, $(NR_gR_i)алкокси$, $(NR_gR_i)карбонілу$ і $(NR_gR_i)сульфонілу$, де R_g і R_i , кожен незалежно, вибирають із групи, яка складається з водню й алкілу.

R вибирають із групи, яка складається з водню, алкілу, циклоалкілалкілу й арилалкілу. Розкриті переважні сполуки, де R означає водень і алкіл. Переважно, R означає метил і водень.

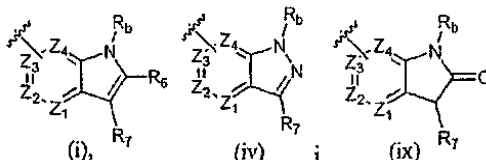
Розкриті переважні сполуки, де Ar^2 означає



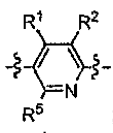
Більш переважно, Ar^2 означає



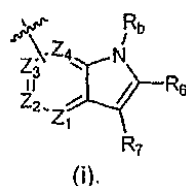
Особливо, даний винахід належить до сполук формули (I), де A означає N; R вибирають з метилу і водню; L означає O; n означає 2 і Ar^2 вибирають із групи, яка складається з



Більш конкретно, даний винахід належить до сполук формули (I), де A означає N; R означає метил або водень; L означає O; n означає 2; Ar^1 означає



Ar^2 означає



Сполуки у випадку способу згідно із даним винаходом, включаючи, але не обмежуючи цим, такі, зазначені в прикладах або іншим способом зазна-

чені, можуть модулювати, і часто мають афінність до nAChR і, більш конкретно, $\alpha 7$ -nAChR. Як ліганди $\alpha 7$ -nAChR, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути придатні для лікування або попередження ряду опосередковуваних $\alpha 7$ -nAChR захворювань або станів.

Конкретні приклади сполук, які можуть бути придатні для лікування або попередження опосередковуваних $\alpha 7$ -nAChR захворювань або станів, включають, але не обмежуючи цим, сполуки, розкриті в розділі «Сполуки відповідно до даного винаходу» і також у прикладах, а також сполуки, такі як:

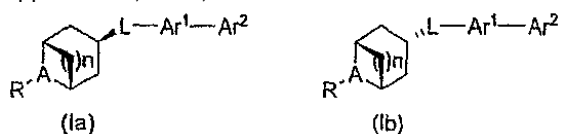
5-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індол;
 (ендо)-3-{6-(бензо[б]тіофен-5-іл)піридазин-3-ілокси}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан;
 (ендо)-3-{6-(бензофуран-5-іл)піридазин-3-ілокси}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан;
 6-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індол;
 5-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індазол;
 1-метил-5-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індол;
 5-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індол;
 5-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індол;
 5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індол;
 (ендо)-3-{6-(бензо[б]тіофен-5-іл)піридин-3-ілокси}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан;
 5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індол;
 (екзо)-3-{6-(бензофуран-5-іл)піридин-3-ілокси}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан;
 5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індазол;
 5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-2-трифторметил-1Н-індол;
 4-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індол;
 5-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індол;
 (ендо)-3-{5-(бензо[б]тіофен-5-іл)піридин-2-ілокси}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан;
 5-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індол;
 [6-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [6-(бензофуран-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[6-(2-трифторметил-1Н-індол-5-іл)піридин-3-іл]амін;
 [6-(1Н-індазол-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [6-(1Н-індол-4-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[6-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-іл]амін;
 [4-(1Н-індол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [4-(1Н-індазол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;

[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[4-(1-метил-1Н-індол-5-іл)феніл]амін;
 (4-бензо[б]тіофен-5-ілфеніл)-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [4-(бензофуран-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [4-(1Н-індол-4-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [3-(1Н-індол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 [3-(1Н-індол-4-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 5-{6-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індол;
 4-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індол;
 5-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індол;
 5-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індол;
 4-{6-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індол;
 6-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індол;
 5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол;
 4-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол;
 6-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол;
 [6-(1Н-індол-6-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін;
 5-{6-[(ендо)-9-метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ілокси]піридазин-3-іл}-1Н-індол;
 (ендо)-3-{6-(бензо[б]тіофен-5-іл)піридазин-3-ілокси}-9-метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан;
 5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридин;
 5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридин;
 5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індол;
 5-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол;
 4-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол;
 6-{5-[(екзо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол;
 (ендо)-N-(5-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
 (ендо)-N-(5-(1Н-індол-4-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
 (ендо)-N-(5-(1Н-індол-6-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
 (ендо)-N-{5-[2-(трифторметил)-1Н-індол-5-іл]піридин-3-іл}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
 5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридин;
 5-{5-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}індолін-2-он;
 5-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індол;
 (1R,3r,5S,8s)-3-{6-(1Н-індол-5-іл)піридин-3-ілокси}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-оксид;

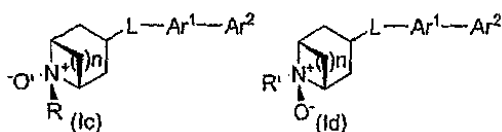
(1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-індол-5-іл)піридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-оксид;
 4-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]тридин-2-іл}-1H-індол;
 5-{5-[(екзо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-індол;
 5-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]тридин-2-іл}індолін-2-он;
 5-{5-[(ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]тридин-2-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин;
 5-{5-[(екзо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин;
 або їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, аміді і проліки.

Сполуки названі, використовуючи програмне забезпечення AutoNom, що надається фірмою MDL Information Systems Gmb (раніше відомою як Beilstein Informationssysteme), Франкфурт, Німеччина, і яке є частиною комплексу комп'ютерного забезпечення CHEMDRAW® ULTRA, v.6.0.2.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вигляді стереоізомерів, де присутні асиметричні або хіральні центри. Ці стереоізомери являють собою «R» або «S», у залежності від конфігурації замісників біля хірального елемента. Терміни «R» і «S», використовувані в даному контексті, означають конфігурації, як такі, що визначаються згідно з IUPAC, 1974, «Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry», Pure Appl. Chem., 1976,45: 13-30.



Приєднання L до азабіциклического алкану можна розглядати по висновку як ендо-, так і екзогеометрії, такої як в ізомерів (la) і (lb). Конфігураційне позначення структур формули (la) визначають як ендо, відповідно до того, як описано в Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc., 1994. Структури формули (lb) визначають, як екзо, використовуючи ті ж самі методи.



Частини N⁺-O⁻ ізомеру (lc) і ізомеру (ld) є діастереомерами. Конфігураційне позначення структур формули (lc) визначають як (r), відповідно до того, як описано в Synthesis, 1992, 1080, Becker D.P., Flynn D.L.; і як описано в Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc., 1994. Крім того, конфігураційне позначення структур формули (ld) визначають як (s), використовуючи ті ж самі методи.

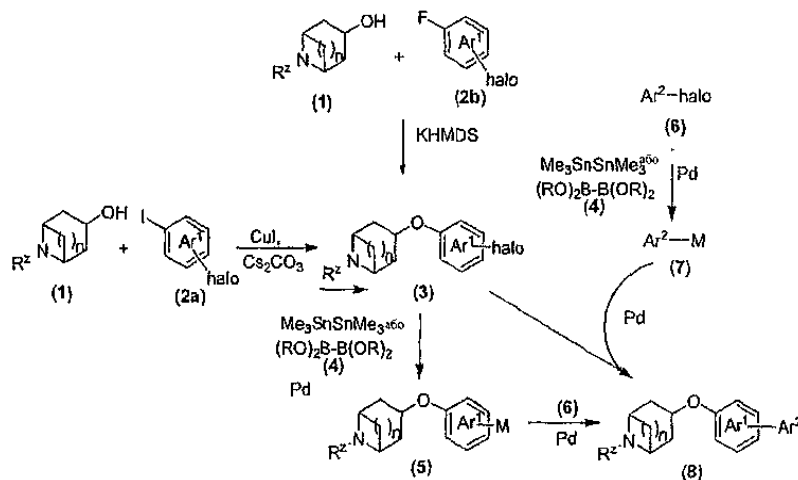
Даний винахід належить до різних стереоізомерів і їхніх сумішей, і вони конкретно включені в рамки даного винаходу. Стереоізомери включають енантіомери і діастереомери і суміші енантіомерів і діастереомерів. Окремі стереоізомери сполук відповідно до даного винаходу можна одержувати синтетично з комерційно доступних вихідних речовин, що містять асиметричні або хіральні центри, або одержувати з рацемічних сумішей з наступним розділенням, добре відомим кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Ці способи розділення проілюстровані шляхом (1) приєднання суміші енантіомерів до хіральної допоміжної речовини, розділення отриманої суміші діастереомерів шляхом перекристалізації або за допомогою хроматографії, і необов'язкового звільнення оптично чистого продукту від допоміжної речовини, як описано в Furniss, Hannaford, Smith and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5-е видання (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Англія; або методів (2) прямого розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках або (3) фракційної перекристалізації.

Способи одержання сполук відповідно до даного винаходу

Взаємодії, показані на схемах, здійснюють у розчиннику, що підходить для реагентів і застосовуваних речовин і придатному для здійснення перетворень. Описані перетворення можуть вимагати модифікації послідовності стадій синтезу або вибору однієї окремої схеми процесу щодо іншої для одержання бажаної сполуки відповідно до даного винаходу, у залежності від функціональності, яка присутня у молекулі.

Способи, описані нижче, можуть спричиняти використання різних енантіомерів. Випадки, де показана стереохімія на схемах, призначені тільки для цілей ілюстрації.

Схема 1



halo=галоген

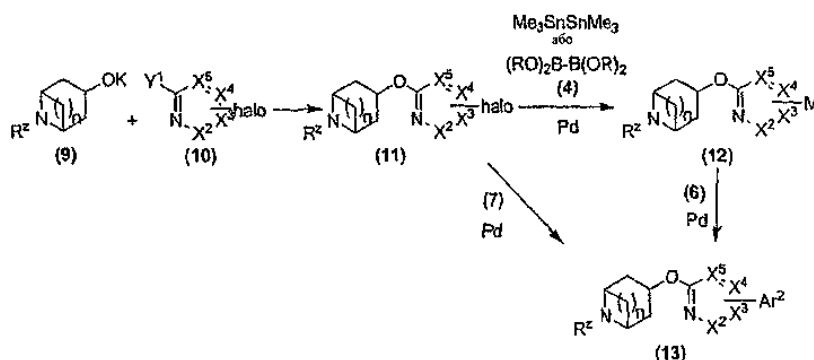
Сполуки формули (8), де Ar¹, Ar² мають значення, як описано у формулі (1), можна одержувати, як описано на схемі 1. Зі сполук формули (1) при обробці сполукою формули (2a), де галоген означає бром, хлор або йод, у присутності CuI, 1,10-фенантроліну і Cs₂CO₃, у розчиннику, такому як, але не обмежуючи цим, толуол, як описано в Org. Lett., 2002, 4, 973, одержують сполуки формули (3).

Сполуки формули (3) також можна одержувати шляхом взаємодії сполук формули (1) зі сполуками формули (2b), у присутності основи, такої як, але не обмежуючи цим, KHMDS, у розчиннику, такому як, але не обмежуючи цим, ТТФ, DME і толуол.

Зі сполук формули (3) при обробці гексаметилдіоловом або боранорганічною сполукою формули (4), такою як біс(пінаколято)дибор або біс(катехолято)дибор, де R означає водень, алкіл або арил, у присутності паладієвого каталізатора,

одержують відповідну олов'яну або боронову кислоту формули (5), де М означає -Sn(Me)₃ або -B(OR)₂. Зі сполук формули (5), при обробці сполуками формули (6), Ar²-галогеном, де Ar² означає біциклічний гетероарил і галоген означає бром, хлор або йод, у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуки формули (8). Альтернативно, зі сполук формули (6) при обробці сполукою формули (4), що містить гексаметилдіолово або диборан, таким як біс(пінаколято)дибор або біс(катехолято)дибор, у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуку формули (7), що містить відповідну олов'яну або боронову кислоту, де Ar² означає біциклічний гетероарил і де М означає -Sn(Me)₃ або -B(OR)₂. Зі сполук формули (7), при обробці сполукою формули (3), у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуку формули (8).

Схема 2



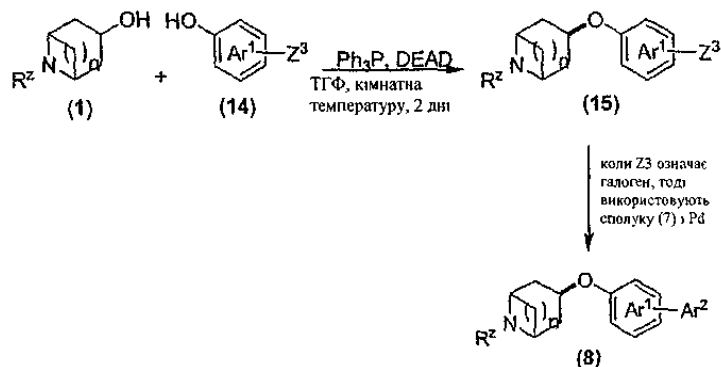
Сполуки формули (13), де Ar¹ означає гетероарил, який містить азот, наприклад, піридазин, піримідин, піразин, 2-піридил, і Ar² має значення, як описано для формули (1), можна одержувати, як показано на схемі 2. Зі сполук формули (9), де R^z

означає алкоксіалкіл, алкіл, алкілоксикарбоніл, алкілкарбоніл, арил, арилалкілоксикарбоніл, циклоалкілалкіл, арилкарбоніл і арилоксикарбоніл і К означає калій, які одержують шляхом обробки гідроксилвмісних гетероциклів подібної формули

трет-бутоксидом калію, у розчинниках, таких як, але не обмежуючи цим, ТГФ або ДМФА, одержують сполуки формули (9), що містять оксид калію. Зі сполук формули (9), при обробці сполуками формули (10), де Y^1 і галоген, обидва, означають бром, хлор і йод, а X^2 , X^3 , X^4 і X^5 , незалежно, або означають вуглець або азот, наприклад, дихлорпіридазин, одержують сполуки формули (11). Зі сполук формули (11), при обробці сполукою формули (4), що містить гексаметилдіолово або диборан, у

присутності паладієвого каталізатора, згідно зі способом, приведеним на схемі 1, одержують сполуки формули (12). Сполуки формули (12) обробляють сполуками формули (6), у присутності паладієвого каталізатора, одержуючи сполуки формули (13). Альтернативно, зі сполук формули (11), при обробці сполуками формули (7), що містять оловоорганічну або органоборонову кислоту, як описано на схемі 1, у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуку формули (13).

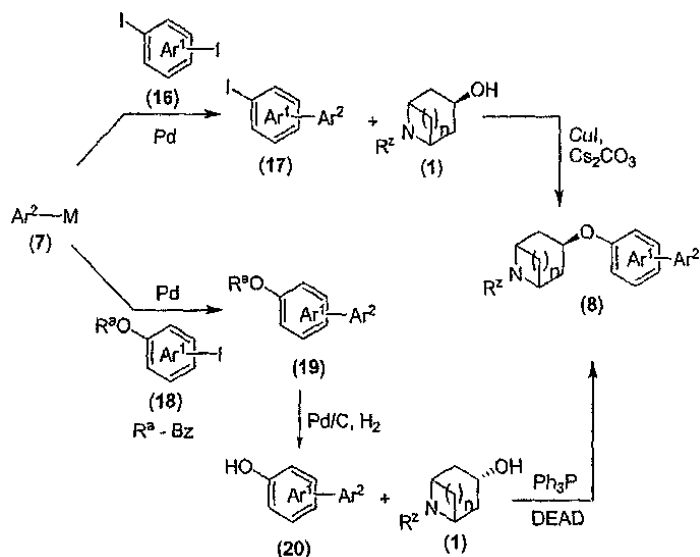
Схема 3



Альтернативно, сполуки формули (8) можна одержувати, як представлено на схемі 3. Зі сполук формули (1), при обробці сполукою формули (14), де Z^3 означає бром, хлор або йод, або означає Ar^2 , у присутності діетилазодикарбоксилату або ді(ізопропіл)азодикарбоксилату і фосфіну, такого як трифенілфосфін, одержують сполуки формули (15). Коли Z^3 означає Ar^2 , сполуки фор-

мули (15) є типовими сполуками згідно із даним винаходом. Коли Z^3 означає галоген, при подальшій обробці сполуки, відповідно до умов, показаних на схемах 1-2, на основі реакції зв'язування типу по Suzuki, одержують сполуки формули (8), які є типовими сполуками згідно із даним винаходом.

Схема 4



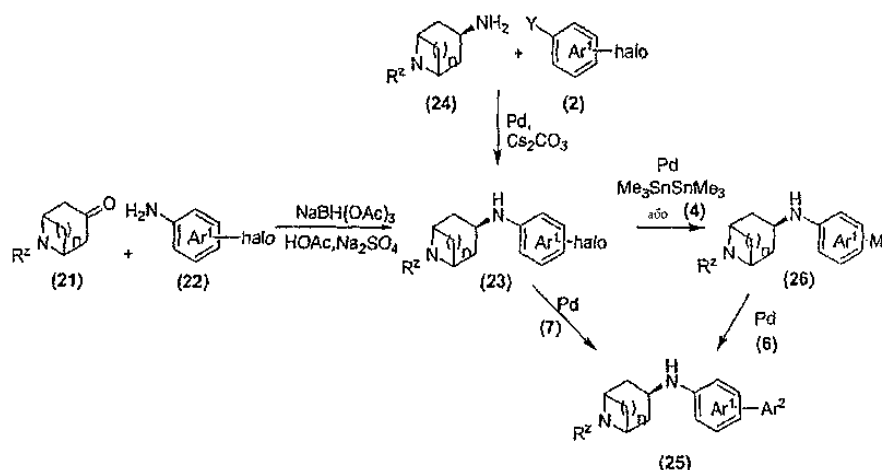
Інший спосіб одержання сполук формули (8) представлений на схемі 4. Активовані олов'яною або бороною кислотою сполуки формули (7) можуть бути зв'язані з множиною арилгалогенідів, що являє собою спосіб одержання біарильних сполук формули (17) і формули (20). Наприклад,

зі сполук формули (7), при обробці дийодбензолом формули (16), у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуки формули (17). Зі сполук формули (17), при обробці сполуками формули (1), у присутності йодиду міді і карбонату цезію і 1,10-фенантроліну, як описано на схемі 1,

одержують сполуки формули (8). Альтернативно, зі сполук формули (7), при обробці сполукою формули (18), де R^a означає захисну для бензильного або іншого відповідного спирту групу, у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуки формули (19). При видаленні захисної для спирту групи, наприклад, коли R^a означає

бензил, зняття захисту звичайно досягають, використовуючи паладій-на-вугіллі й атмосферу водню, одержують сполуки формули (20). Зі сполук формули (20), при обробці сполуками формули (1), у присутності трифенілфосфіну і діетилдіазокарбоксилату або подібного реагенту, одержують сполуки формули (8).

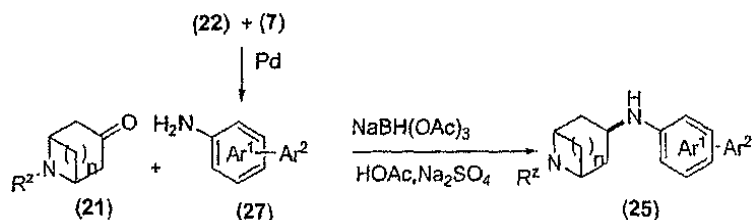
Схема 5



Сполуки формули (25), які є типовими сполуками формули (I), де L означає -NH-, можна одержувати, як показано на схемі 5. Зі сполук формули (21), при обробці сполуками формули (22), де галоген означає бром, хлор або йод, разом із триацетоксиборгидридом натрію і Na_2SO_4 в оцтовій кислоті, одержують сполуки формули (23). Альтернативно, сполуку формули (23) можна одержувати шляхом обробки сполук формули (24) за допомогою сполуки формули (2), де Y означає бром або йод, у присутності паладієвого каталізатора, переважно, у толуолі. Зі сполук формули (23), при подальшій обробці сполукою

олова або диборсполукою формули (4), такою як біс(пінаколято)дибор або біс(катехолято)дибор, в умовах, описаних на схемі 2, одержують відповідні сполуки олов'яної або боронової кислоти формули (26). Зі сполук формули (26), при обробці сполукою формули (6), у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуку формули (25). Альтернативно, зі сполуки формули (23), при обробці сполукою, що містить олов'яну або боронову кислоту, формули (7) у присутності паладієвого каталізатора, також одержують сполуки формули (25).

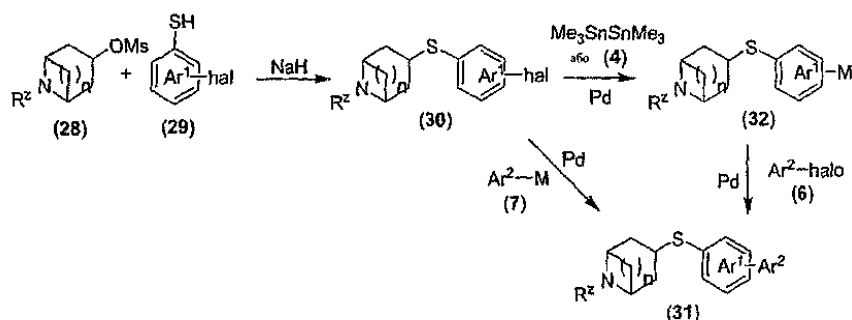
Схема 6



Крім того, сполуки формули (25) можна одержувати, як показано на схемі 6. З кетонвмісних сполук формули (21), при обробці сполуками формули (27), одержуваними за допомогою реакції зв'язування галогенариламіну формули (22) і придатного олово- або борвмісного агента фор-

мули (7), у присутності паладієвого каталізатора, з наступною обробкою триацетатборгидридом натрію і Na_2SO_4 в оцтовій кислоті, одержують сполуки формули (25), як описано в Tetrahedron Lett., 1996, 37, 6045.

Схема 7

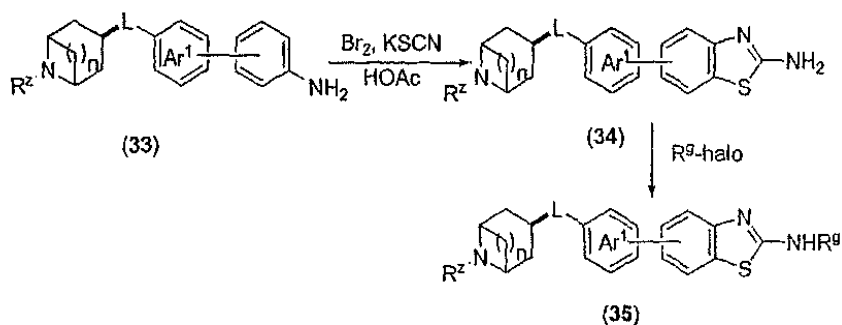


$hal, halo =$ галоген

Сполуки формули (31), де L означає S, а Ar^1 і Ar^2 мають значення, як описано у формулі (I), можна одержувати, як показано на схемі 7. Зі сполук формули (29), де галоген означає бром, хлор або йод, при попередній обробці гідридом натрію в розчиннику, такому як, але не обмежуючи цим, ДМФА, з наступною обробкою сполуками формули (28), одержують сполуки формули (30). Зі сполук формули (30), при обробці сполукою формули (7), як показано на схемі 1, одержують сполуки формули (31), що є типовими сполуками

формули (I), де L означає S. Альтернативно, зі сполуки формули (30), при обробці гексаметилдіолово- або дибор-реагентом формули (4), таким як біс(пінаколято)дибор і біс(катехолято)дибор, у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуку формули (32). Зі сполук формули (32), при обробці сполуками формули (6), де галоген означає бром, хлор або йод, у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуки формули (31).

Схема 8

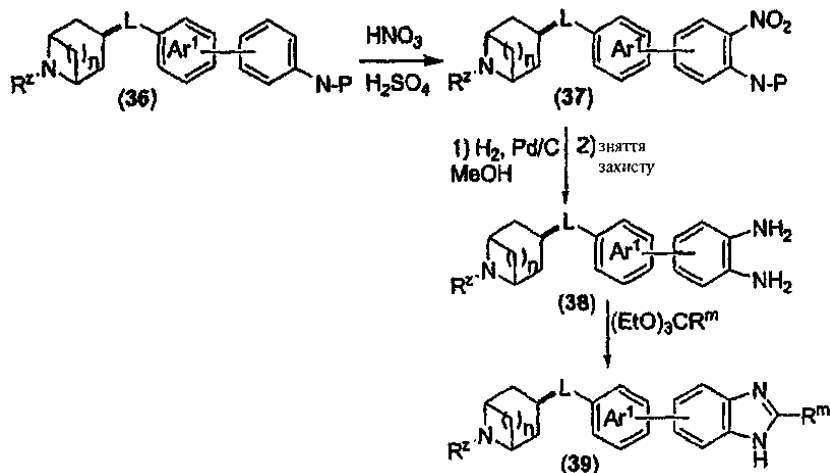


$halo =$ галоген

Сполуки формули (35), які є типовими сполуками формули (I), де L означає O, S або $-N(R_a)-$, Ar^1 має значення, як раніше описано у формулі (I), і Ar^2 означає амінозаміщений бензотіазол, одержують відповідно до умов, представлених на схемі 8. Зі сполук формули (33), що одержують за допомогою способів, описаних на схемах 1-7, де

Ar^2 заміщений $-NH_2$, при обробці бромом і KSCN в оцтовій кислоті, одержують сполуки формули (34). Сполуки формули (34) далі можна обробляти галогенідом бажаної R^g -групи, де R^g має значення, як описано в рамках сполук згідно із даним винаходом, з одержанням сполук формули (35).

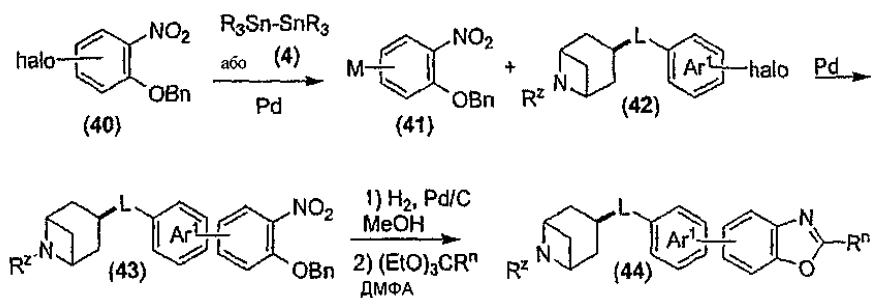
Схема 9



Сполуки формули (39), де L означає O, NH або S; Ar^1 має значення, як раніше описано у формулі (I), Ar^2 означає бензімідазол, як визначено для сполук формули (I), одержують, як показано на схемі 9. Сполуки формули (36) одержують шляхом обробки сполук формули (33) відповідно до схеми 8, використовуючи умови, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі, при яких вводять захисну для азоту групу для атома азоту Ar^2 , де P означає трет-бутилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл або триалкілсилан. Зі сполук формули (36), при обробці азотною кислотою в сірчаній

кислоті, одержують сполуки формули (37). Зі сполук формули (37) в умовах відновлення, таких як, але не обмежуючи цим, обробка паладієвим каталізатором в атмосфері водню, при відновленні нітрогрупи до відповідного аміну, в умовах добре відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі, при яких видаляють захисну для азоту групу, одержують сполуки формули (38). Сполуки формули (38) потім піддають обробці надлишком складного орто-ефіру формули $(\text{EtO})_3\text{CR}^m$, одержуючи сполуки формули (39), де R^m означає алкіл або арил.

Схема 10



Бензоксазолвмісні сполуки формули (44), де L означає O, NH або S, Ar^1 має значення, як раніше описано у формулі (I), і R^n означає алкіл, водень або арил, можна одержувати, як показано на схемі 10. Сполуки формули (40) можна обробляти діолово- або дибор-реагентом формули (4), таким як гексаметилдіолово, біс(пінаколято)дибор і біс(катехолято)дибор, у присутності паладієвого каталізатора, з одержанням відповідної олов'яної або боронової кислоти формули (41). При обробці сполук формули (41) галогеновмісною сполукою формули (42), у присутності паладієвого каталізатора, одержують сполуки формули (43). При обробці сполук формули (43) в умовах, добре відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі, при яких відбувається відновлення нітрогрупи до відповідної аміногрупи, з наступною обробкою R^n -

заміщеного складного орто-ефіру, де R^n означає водень, алкіл або арил, одержують сполуки формули (44).

Крім того, сполуки формули (I), де A означає N, можна перетворювати в сполуки формули (I), де A означає N^+-O^- , шляхом обробки окислювачем. Приклади окислювача включають, але не обмежуючи цим, водні розчини пероксиду водню і м-хлорпербензойної кислоти. Взаємодію звичайна здійснюють у розчиннику, такому як, але не обмежуючи цим, ацетонітрил, вода, дихлорметан, ацетон або їхні суміші, переважно, суміш ацетонітрилу і води, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 80°C , протягом від приблизно 1 години до приблизно 4 днів.

Сполуки і проміжні продукти відповідно до даного винаходу можна виділяти й очищати метода-

ми, добре відомими кваліфікованому фахівцю в галузі органічного синтезу. Приклади стандартних методів виділення й очищення сполук можуть включати, але не обмежуючи цим, хроматографію на твердих носіях, таких як силікагель, оксид алюмінію або діоксид кремнію, дериватизований алкілсилановими групами, перекристалізацію при високій або низькій температурі, при необов'язковій попередній обробці за допомогою активованого вугілля, тонкошарову хроматографію, перегонку при різних тисках, сублимацію у вакуумі, і розтирання, як описано, наприклад, у "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5-е видання (1989), Furniss, Hannaford, Smith and Tatchell, публікація Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Англія.

Сполуки відповідно до даного винаходу мають щонайменше один основний атом азоту, відповідно до чого сполука можна обробляти кислотою з одержанням бажаної солі. Наприклад, сполука може бути введена у взаємодію з кислотою при кімнатній температурі або вище кімнатної температури, для одержання бажаної солі, яку осаджують і збирають шляхом фільтрації після охолодження. Приклади кислот, придатних для взаємодії, включають, але не обмежуючи цим, винну кислоту, молочну кислоту, бурштинову кислоту, а також мигдальну кислоту, атролактиннову кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, нафталінсульфонову кислоту, карбонову кислоту, фумарову кислоту, глюконову кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, саліцилову кислоту, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, лимонну кислоту або гідроксимасляну кислоту, камфорсульфонову кислоту, яблучну кислоту, фенілоцтову кислоту, аспарагінову кислоту, глутамінову кислоту і т.п.

Азот-захисні групи можна використовувати для захисту аміногруп, які присутні в описаних сполуках. Такі методи і деякі придатні захисні для азоту групи описані в керівництві Greene and Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Наприклад, прийнятні захисні для азоту групи включають, але не обмежуючи цим, трет-бутоксикарбоніл (Boc), бензилоксикарбоніл (Cbz), бензил (Bn), ацетил і трифторацетил. Більш конкретно, Boc-захисну групу можна видаляти шляхом обробки кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота. Cbz- і Bn-захисні групи можна видаляти шляхом каталітичного гідрування. Ацетил- і трифторацетилзахисні групи можна видаляти за допомогою гідроксильного іону.

Сполуки і способи відповідно до даного винаходу повинні бути краще зрозумілі при посиланні на наступні приклади, які представлені як ілюстрація і не обмежують рамки даного винаходу.

Приклад 1

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолтрифторацетат

Приклад 1А

(ендо)-3-(6-Хлорпіридазин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Суміш (ендо)тропіну (Aldrich, 706мг, 5,0ммоль), 3,6-дихлорпіридазину (Aldrich, 745мг, 5,0ммоль) і трет-бутоксиду калію (Aldrich, 1,12г, 10ммоль) у ТГФ (безводний, Aldrich, 25мл) перемішують при температурі 60°C в атмосфері азоту протягом 16 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою хроматографії (150г SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃:H₂O=90:10:1, R_f=0,20), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,03-2,36 (м, 8Н), 2,45 (с, 3Н), 3,38 [с (уш.), 2Н], 5,40 (т, J=5,09Гц, 1Н), 7,20 (д, J=9,16Гц, 1Н), 7,66 (д, J=9,16Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃) (пряма хімічна іонізація/NH₃), m/z: 254 (M+H)⁺.

Приклад 1В

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолтрифторацетат

Суміш продукту, отриманого в прикладі 1А (112мг, 0,44ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індолу (Aldrich, 232мг, 0,954ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)-хлориду (Aldrich, 7,02мг, 0,01ммоль) і біфеніл-2-ілдициклогексилфосфану (Strem Chemicals; 10,5мг, 0,03ммоль) у суміші діоксан/EtOH/Ma₂CO₃ (1М водний розчин) (об. 1/1/1, 3мл) нагрівають і піддають мікрохвильовій обробці при температурі 150°C і потужності 300 Ватів протягом 15 хвилин у мікрохвильовому пристрої Emry™ Creator. Тверду речовину відфільтровують через шприцевий фільтр і органічний розчин безпосередньо очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (Gilson, колонка, Xterra®, 5мкм, 40×100мм; елююючий розчинник MeCN/H₂O, що містить об. 0,1% ТФОК (від 90% до 10% протягом 25 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ-детектор установлений на 254нм). Фракції, які містять бажаний продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску і залишок перемішують у суміші простий ефір/етанол (об. 10/1, 5мл), при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,31-2,60 (м, 8Н), 2,85 (с, 3Н), 3,97 [с (уш.), 2Н], 5,53-5,62 (м, 1Н), 6,56 (д, J=3,05Гц, 1Н), 7,24-7,34 (м, 2Н), 7,51 (д, J=8,48Гц, 1Н), 7,74 (дд, J=8,65, 1,86Гц, 1Н), 8,09-8,17 (м, 2Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₂N₄O·1,05 CF₃CO₂H·0,50 C₂H₅OH: С, 58,14; Н, 5,50; N, 11,74; знайдено: С, 58,07; Н, 5,44; N, 11,75.

Приклад 2

(ендо)-3-(6-Бензо[б]тіофен-5-ілпіридазин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октантрифторацетат

Продукт прикладу 1А (121мг, 0,48ммоль) і 2-бензо[б]тіофен-5-іл-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан (Maybridge, 219мг, 0,84ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1В, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,33-2,58 (м, 8Н), 2,86 (с, 3Н), 3,94-4,02 (м, 2Н), 5,57-5,64 (м, 1Н),

7,34 (д, J=9,15Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,42Гц, 1H), 7,67 (д, J=5,42Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,48, 1,70Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,48Гц, 1H), 8,20 (д, J=9,15Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,36Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 352 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₁N₃OS·1,10 CF₃CO₂H: C, 55,91; H, 4,67; N, 8,81;

знайдено: C, 55,90; H, 4,41; N, 8,59.

Приклад 3

(ендо)-3-[6-(бензофуран-5-іл)піридазин-3-илокси]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октантрифторацетат

Продукт прикладу 1A (131мг, 0,52ммоль) і 1-бензофуран-5-ілборонову кислоту (Apollo, 166мг, 1,02ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1B, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,33-2,64 (м, 8H), 2,86 (с, 3H), 3,94-4,02 (м, 2H), 5,56-5,63 (м, 1H), 6,96 (д, J=1,36Гц, 1H), 7,32 (д, J=9,16Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,37Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,82, 2,03Гц, 1H), 8,15 (д, J=9,49Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,36Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 336 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₁N₃O₂·1,1 CF₃CO₂H: C, 57,86; H, 4,83; N, 9,12;

знайдено: C, 58,10; H, 4,54; N, 9,06.

Приклад 4

6-[6-((ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси)піридазин-3-іл]-1H-індолтрифторацетат

Продукт прикладу 1A (158мг, 0,62ммоль) зв'язують з індол-6-бороною кислоту (Frontier, 162мг, 1,01мг) і обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1B, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,33-2,59 (м, 8H), 2,85 (с, 3H), 3,93-4,01 (м, 2H), 5,58 (т, J=3,05Гц, 1H), 6,51 (д, J=3,05Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,16Гц, 1H), 7,35 (д, J=3,05Гц, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,49Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₁N₄O·1,10 CF₃CO₂H: C, 57,99; H, 5,06; N, 12,18;

знайдено: C, 58,09; H, 4,95; N, 11,97.

Приклад 5

5-[6-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси)піридазин-3-іл]-1H-індазолфумарат

Приклад 5A

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-індазол

У колбу, що містить 5-бром-1H-індазол (посилання на патент США 2003199511, 9,45г, 48ммоль) і біс(пінаколято)дибор (Aldrich, 15,5г, 61ммоль) у безводному ДМФА (160мл), додають KOAc (16,7г, 170ммоль). Цю суміш дегазують і продувають три рази азотом, потім додають PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (Aldrich, 985мг, 1,21ммоль). Суміш нагрівають при температурі 90°C і перемішують протягом 24 годин. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, розбавляють етилацетатом (250мл), промивають водою (2 рази по 50мл). Органічну фазу концентрують при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою хроматографії (400г SiO₂, гексан:EtOAc=90:10, R_f=0,6), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,36 (с, 12H), 7,51 (дт, J=8,48, 1,02Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,48, 1,02Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,02Гц, 1H), 8,23 (т, J=1,02Гц, 1H) м.ч.

MS (DCI/NH₃), m/z: 245 (M+H)⁺.

Приклад 5B

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1H-індазол

Суміш продукту прикладу 1A (158мг, 0,62ммоль) і продукту прикладу 5A (308мг, 1,26ммоль) обробляють

біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлоридом (Aldrich, 7,02мг, 0,01ммоль) і біфеніл-2-ілдициклогексилфосфаном (Strem Chemicals, 10,5мг, 0,03ммоль) у суміші діоксан/EtOH/Na₂CO₃ (1М водний розчин) (об. 1/1/1, 3мл), нагрівають і піддають мікрохвильовій обробці при температурі 150°C і потужності 300 Вт протягом 15 хвилин у мікрохвильовому пристрої Emry™ Creator. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, тверду речовину відфільтровують через шприц-фільтр і органічний розчин безпосередньо очищають за допомогою хроматографії (40г SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃:H₂O=90:10:1, R_f=0,10), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,02-2,33 (м, 8H), 2,36 (с, 3H), 3,25 [с (уш.), 2H], 5,47 (т, J=4,92Гц, 1H), 7,23 (д, J=9,16Гц, 1H), 7,67 (дт, J=8,82, 0,85Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,82, 1,70Гц, 1H), 8,10-8,19 (м, 2H), 8,36 (дд, J=1,53, 0,85Гц, 1H) м.ч.; MS (DCI/NH₃), m/z: 336 (M+H)⁺.

Приклад 5C

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1H-індазолфумарат

Продукт прикладу 5B (128мг, 0,38ммоль) обробляють фумаровою кислоту (46мг, 0,40ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 1:1,5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 15 годин. Суміш відфільтровують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,29-2,61 (м, 8H), 2,86 (с, 3H), 3,90-3,99 (м, 2H), 5,59 (т, J=4,92Гц, 1H), 6,69 (с, 2H), 7,32 (д, J=9,16Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,82Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,82, 1,70Гц, 1H), 8,15-8,21 (м, 2H), 8,38 (дд, J=1,70, 0,68Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 336 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₁₉H₂₁N₅O·1,20 C₄H₄O₄: C, 60,22; H, 5,48; N, 14,75;

знайдено: C, 60,03; H, 5,17; N, 14,85.

Приклад 6

1-Метил-5-[6-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси)піридазин-3-іл]-1H-індолтрифторацетат

Продукт прикладу 1A (121мг, 0,48ммоль) і 1-метиліндол-5-боронову кислоту (Frontier, 175мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1B, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,22-2,70 (м, 8H), 2,86 (с, 3H), 3,93-4,03 (м, 2H), 5,53-5,62 (м, 1H), 6,57 (д, J=3,05Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,39Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,49Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,65, 1,87Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,70Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,16Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 349 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для $C_{21}H_{24}N_4O \cdot 1,60$
 CF_3CO_2H : С, 54,75; Н, 4,86; N, 10,55;
 знайдено: С, 54,69; Н, 4,80; N, 10,58.

Приклад 7

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індолтрифторацетат

Приклад 7А

5-(4,4,5,5-Тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2-трифторметил-1Н-індол

Суміш 5-бром-2-трифторметил-1Н-індолу (по-силання на патент США 2005043347, 6,05г, 22,9ммоль), біс(пінаколято)дибору (7,74г, 30,5ммоль), $KOAc$ (8,05г, 82ммоль) і $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (901мг, 1,1ммоль) у безводному ДМФА (242мл) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 5А, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,36 (с, 12Н), 6,91 (с, 1Н), 7,43 (д, $J=8,48$ Гц, 1Н), 7,64 (д, $J=8,14$ Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3): 312 (M+H)⁺.

Приклад 7В

(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил-4-нітробензоат

До суміші (ендо)тропіну (2,82г, 20,0ммоль), 4-нітробензойної кислоти (3,34г, 20,0ммоль) і трифенілфосфіну (5,24г, 20,0ммоль) у безводному ТГФ (100мл) при кімнатній температурі додають діізопропілазодикарбоксилат (4,04г, 20,0ммоль) і отриману суміш перемішують протягом 40 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою хроматографії (140г SiO_2 , $EtOAc:MeOH:NH_3:H_2O=90:10:1$, $R_f=0,30$), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,74-2,23 (м, 8Н), 2,38 (с, 3Н), 3,32-3,38 (м, 2Н), 5,23-5,38 (м, 1Н), 8,21 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 8,32 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3): 291 (M+H)⁺.

Приклад 7С

(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ол

Продукт прикладу 7В (5,0г, 0,017ммоль) у етанолі (10мл) обробляють за допомогою $NaOH$ (1Н розчин, 200мл) при кімнатній температурі протягом 40 годин. Цю суміш екстрагують сумішшю 10% ізопропанолу в хлороформі (3 рази по 100мл) і об'єднані екстракти концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,55-1,69 (м, 4Н), 1,80 (м, 2Н), 1,99-2,09 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 3,14-3,21 (м, 2Н), 3,79-3,93 (м, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3): 142 (M+H)⁺.

Приклад 7D

(екзо)-3-(6-Хлорпіридазин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Продукт прикладу 7С (721мг, 5,1ммоль) і 3,6-дихлорпіридазин (1,04г, 7,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1А, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,87-2,07 (м, 4Н), 2,23-2,31 (м, 2Н), 2,37 (м, 2Н), 3,60-3,69 (м, 2Н), 5,54 (м, 1Н), 7,15 (д, $J=9,16$ Гц, 1Н), 7,64 (д, $J=9,16$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3): 254 (M+H)⁺.

Приклад 7Е

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індолтрифторацетат

Продукт прикладу 7D (128мг, 0,5ммоль) і продукт прикладу 7А (311мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1В, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,01-2,73 (м, 8Н), 2,85 (с, 3Н), 4,01-4,10 (м, 2Н), 5,64-5,80 (м, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 7,23 (д, $J=9,15$ Гц, 1Н), 7,60 (д, $J=8,48$ Гц, 1Н), 7,95 (дд, $J=8,48$, 1,70Гц, 1Н), 8,13 (д, $J=9,49$ Гц, 1Н), 8,26 (д, $J=1,02$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 403 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для $C_{21}H_{21}F_3N_4O \cdot 1,55$
 CF_3CO_2H : С, 49,98; Н, 3,92; N, 9,67;
 знайдено: С, 49,93; Н, 4,09; N, 9,69.

Приклад 8

5-{6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолфумарат

Продукт прикладу 7D (154мг, 0,61ммоль) і 5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол (Aldrich, 243мг, 1,0ммоль) обробляють біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлоридом (Aldrich, 7,02мг, 0,01ммоль) і біфеніл-2-ілдициклогексилфосфаном (Strem Chemicals, 10,5мг, 0,03ммоль) у суміші діоксан/ $EtOH/Na_2CO_3$ (1М водний розчин) (об. 1/1/1, 3мл), нагрівають і піддають мікрохвильовій обробці при температурі 150°C і потужності 300 Ватів протягом 15 хвилин у мікрохвильовому пристрої Emry™ Creator. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, тверду речовину відфільтровують через шприц-фільтр і органічний розчин безпосередньо очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [Gilson, колонка Xterra®, 7ммк, 40×100мм, елюючий розчинник, $MeCN/H_2O$ (з 0,1М NH_4HCO_3/NH_4OH , pH=10) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 25 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 254нм], одержуючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки. Цю вільну основу обробляють фумаровою кислотою (65мг, 0,57ммоль) згідно зі способом відповідно до прикладу 5С, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,04-2,50 (м, 6Н), 2,57-2,69 (м, 2Н), 2,85 (с, 3Н), 3,99-4,05 (м, 2Н), 5,63-5,78 (м, 1Н), 6,56 (д, $J=3,05$ Гц, 1Н), 6,69 (с, 2Н), 7,20 (д, $J=9,15$ Гц, 1Н), 7,31 (д, $J=3,39$ Гц, 1Н), 7,51 (д, $J=8,48$ Гц, 1Н), 7,74 (дд, $J=8,48$, 1,70Гц, 1Н), 8,09 (д, $J=9,49$ Гц, 1Н), 8,14 (д, $J=1,02$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для $C_{20}H_{22}N_4O \cdot 1,20$
 $C_4H_4O_4$: С, 62,88; Н, 5,70; N, 11,83;

знайдено: С, 62,63; Н, 5,70; N, 11,96.

Приклад 9

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індолбітосилат

Приклад 9А

(ендо)-3-(6-Хлорпіридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Суміш (ендо)тропіну (Aldrich, 2,82г, 20ммоль), 2-хлор-5-йодпіридину (Aldrich, 2,39г, 24ммоль), CuI (Strem Chemicals, 0,19г, 1ммоль) і 1,10-

фенантроліну (Aldrich, 0,36г, 2ммоль), Cs_2CO_3 (Aldrich, 6,52г, 20ммоль) у толуолі (безводний, Aldrich, 25мл) перемішують при температурі 110°C протягом 40 годин. Суміш залишають охолоджуватися до температури навколишнього середовища і розбавляють за допомогою CH_2Cl_2 (100мл) і промивають водою (2 рази по 10мл). Органічний розчин концентрують і зазначену в заголовку сполуку очищають за допомогою хроматографії (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH : NH_3 : H_2O =90:10:1, R_f =0,10), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,97-2,08 (д, J =14,5Гц, 2H), 2,13-2,18 (д, J =2,37Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 3,35-3,41 (м, 2H), 4,66 (т, J =4,8Гц, 1H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,96-8,04 (дд, J =2,3, 1,0Гц, 1H) м.ч.; MS (DCI/ NH_3), m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 9В

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індол

Суміш продукту прикладу 9А (150мг, 0,59ммоль), 5-індолілборонової кислоти (Rscor, 143,3мг, 0,89ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich, 6,8мг, 0,006ммоль) і K_2CO_3 (2М розчин, 1мл) нагрівають при температурі 85°C у діоксані (4мл) протягом 12 годин. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, відфільтровують і очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18, $30\times 100\text{мм}$, елююючі розчинники, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1М водний розчин бікарбонату амонію, доведений до $\text{pH}=10$ за допомогою гідроксиду амонію) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 250нм], одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,94-2,06 (м, 2H), 2,06-2,27 (м, 6H), 2,34 (с, 3H), 3,21 [з(уш.), 2H], 4,67 (т, J =4,75Гц, 1H), 6,52 (дд, J =3,05, 1,00Гц, 1H), 7,26 (д, J =3,39Гц, 1H), 7,40 (дд, J =8,82, 3,05Гц, 1H), 7,45 (дт, J =8,48, 0,7Гц, 1H), 7,63 (дд, J =8,65, 1,87Гц, 1H), 7,77 (дд, J =8,82, 0,70Гц, 1H), 7,99-8,08 (м, 1H), 8,18 (д, J =3,05Гц, 1H) м.ч.; MS (DCI/ NH_3), m/z : 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 9С

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індолбістозилат

Продукт прикладу 9В (40мг, 0,12ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 38мг, 0,2ммоль) у суміші 25% ізопропанолі в ізопропілацетаті (5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Цю суміш відфільтровують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,25-2,56 (м, 13H), 2,77-2,89 (м, 4H), 3,87-4,03 (м, 2H), 4,90-2,04 (м, 1H), 6,66 (дд, J =3,1, 0,7Гц, 1H), 7,19 (д, J =8,10Гц, 4H), 7,43 (д, J =3,39Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), 7,68 (д, J =8,14Гц, 4H), 8,10-8,17 (м, 1H), 8,22-8,38 (м, 2H), 8,46 (д, J =2,03Гц, 1H) м.ч.; MS (DCI/ NH_3), m/z : 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 2,05\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 2,00\text{H}_2\text{O}$: С, 57,52; Н, 6,17; N, 5,72; знайдено: С, 57,88; Н, 5,99; N, 5,33.

Приклад 10

(ендо)-3-(6-Бензо[*b*]тіофен-5-ілпіридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октанбістозилат

Приклад 10А

2-Бензо[*b*]тіофен-5-іл-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан

Суміш 5-бромбензо[*b*]тіофену (Maybridge, 4,26г, 0,0200ммоль), біс(пінаколято)дибору (Aldrich, 6,09г, 0,0240ммоль) і ацетату калію (Aldrich, 2,94г, 0,0300ммоль) у 1,4-діоксані (Aldrich, 50мл) дегазують і продувають три рази азотом. Додають [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300мг, 0,4ммоль, Aldrich) і розчин нагрівають при температурі 100°C протягом 20 годин. Цю суміш потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою 300мл EtOAc і промивають насиченим сольовим розчином (2 рази по 20мл). Органічний розчин концентрують при зниженому тиску і залишок хроматографують, одержуючи зазначений у заголовку продукт.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 1,36-1,41 (с, 12H), 7,35 (д, J =5,50Гц, 1H), 7,42 (д, J =5,70Гц, 1H), 7,75 (д, J =8,14Гц, 1H), 7,89 (д, J =8,14Гц, 1H), 8,31 (с, 1H) м.ч.; MS (DCI/ NH_3), m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 10В (ендо)-3-(6-Бензо[*b*]тіофен-5-ілпіридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Продукт прикладу 9А (150мг, 0,59ммоль) і продукт прикладу 10А (231,6мг, 0,89ммоль) обробляють за допомогою $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich, 6,8мг, 0,006ммоль) відповідно до способу, представленого у прикладі 9В. Зазначений у заголовку продукт очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18, $30\times 100\text{мм}$, елююючі розчинники, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1М водний розчин бікарбонату амонію, доведений до $\text{pH}=10$ за допомогою гідроксиду амонію) (об. Від 90/10 до 10/90, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 250нм].

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,93-2,07 (м, 2H), 2,06-2,28 (м, 6H), 2,34 (с, 3H), 3,21 [з(уш.), 2H], 4,70 (т, J =5,26Гц, 1H), 7,37-7,50 (м, 2H), 7,61 (д, J =5,43Гц, 1H), 7,80-7,92 (м, 2H), 7,94-8,02 (м, 1H), 8,25 (д, J =2,71Гц, 1H), 8,34 (д, J =1,36Гц, 1H) м.ч.; MS (DCI/ NH_3), m/z : 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 10С

(ендо)-3-(6-Бензо[*b*]тіофен-5-ілпіридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октанбістозилат

Продукт прикладу 10В (70мг, 0,20ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 38мг, 0,2ммоль) у суміші 25% ізопропанолі в ізопропілацетаті, як показано в прикладі 9С. Цю суміш відфільтровують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,35 (с, 6H), 2,48-2,62 (м, 8H), 2,78 (с, 3H), 3,88-4,05 (м, 2H), 5,02 (т, J =4,58Гц, 1H), 7,22 (д, J =7,80Гц, 4H), 7,55 (д, J =5,76Гц, 1H), 7,70 (д, J =8,48Гц, 4H), 7,75-7,84 (м, 2H), 8,12-8,22 (м, 2H), 8,29 (д, J =9,20Гц, 1H), 8,37 (д, J =1,70Гц, 1H), 8,56 (д, J =3,05Гц, 1H) м.ч.; MS (DCI/ NH_3), m/z : 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OS}\cdot 2,00\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 1,00\text{H}_2\text{O}$: С, 58,97; Н, 5,66; N, 3,93; знайдено: С, 58,86; Н, 5,61; N, 5,71.

Приклад 11

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індолтозилат

Приклад 11А

(екзо)-3-(6-Хлорпіридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октантозилат

До суміші (ендо)тропіну (Aldrich, 2,82г, 20ммоль), 2-хлор-5-гідроксипіридину (Aldrich, 1,29г, 10ммоль) і Ph_3P (Aldrich, 5,24г, 20ммоль) додають діізопропілазидикарбоксилат (Aldrich, 4,04г, 20ммоль) у ТГФ (безводний, Aldrich, 100мл) і суміш перемішують протягом двох днів. Цю суміш концентрують при зниженому тиску і зазначений у заголовку продукт очищають за допомогою хроматографії (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3:\text{H}_2\text{O}=90:10:1$, $R_f=0,40$), одержуючи його у вигляді твердої речовини (1,98г, вихід 78,3%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,63-1,92 (м, 4Н), 1,97-2,20 (м, 4Н), 2,33 (с, 3Н), 3,34 (с, 2Н), 4,51-4,75 (м, 1Н), 7,27-7,37 (дд, $J=8,80$, 0,7Гц, 1Н), 7,37-7,49 (дд, $J=8,80$, 3,00Гц, 1Н), 8,01 (д, $J=3,05$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 255 (M+H) $^+$, 253 (M+H) $^+$.

Приклад 11В

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індол

Суміш продукту прикладу 11А (150мг, 0,59ммоль), 5-індолілборонової кислоти (Rscor, 143,3мг, 0,89ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich, 6,8мг, 0,006ммоль) і K_2CO_3 (2М розчин, 1мл) у діоксані (4мл) перемішують при температурі 85°C протягом 12 годин, відповідно до способу, представленого у прикладі 9В. Зазначений у заголовку продукт очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18, 30x100мм, елююючи розчинники, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1М водний розчин бікарбонату амонію, доведений до pH=10 за допомогою гідроксиду амонію) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 250нм].

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,61-1,97 (м, 4Н), 2,00-2,23 (м, 4Н), 2,35 (с, 3Н), 3,22-3,38 (м, 2Н), 4,56-4,78 (м, 1Н), 6,51 (д, $J=4,07$ Гц, 1Н), 7,26 (д, $J=3,39$ Гц, 1Н), 7,40-7,52 (м, 2Н), 7,62 (дд, $J=8,48$, 1,70Гц, 1Н), 7,75 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,21 (д, $J=2,37$ Гц, 1Н) м.ч.

MS (DCI/ NH_3), m/z : 334 (M+H) $^+$.

Приклад 11С

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індолтозилат

Продукт прикладу 11В (50мг, 0,15ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 38мг, 0,2ммоль) у суміші 25% ізопропанолі в ізопропілацетаті (5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин, згідно зі способом відповідно до прикладу 9С. Цю суміш відфільтровують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,90-2,13 (м, 2Н), 2,17-2,31 (м, 2Н), 2,33-2,42 (м, 5Н), 2,44-2,58 (м, 2Н), 2,83 (с, 3Н), 4,02 [с (уш.), 2Н], 4,86-5,03 (м, 1Н), 6,53 (дд, $J=3,22$, 0,85Гц, 1Н), 7,22 (д, $J=8,14$ Гц, 1Н), 7,26-7,32 (м, 1Н), 7,47 (д, $J=8,48$ Гц, 1Н), 7,56-7,66 (м, 2Н), 7,70 (дт, $J=8,10$, 1,80Гц, 2Н), 7,82 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 8,05 (д, $J=1,36$ Гц, 1Н), 8,28 (д, $J=3,05$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 334 (M+H) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 1,00$
 $\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 1,00 \text{H}_2\text{O}$: С, 64,22; Н, 6,35; N, 8,02;
знайдено: С, 64,07; Н, 6,16; N, 7,69.

Приклад 12

(екзо)-3-[6-(Бензофуран-5-іл)піридин-3-ілокси]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октанбістрифторацетат

Продукт прикладу 11А (130мг, 0,52ммоль) і 1-бензофуран-5-ілборонову кислоту (Maybridge, 166мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,98-2,58 (м, 8Н), 2,84 (с, 3Н), 3,98-4,09 (м, 2Н), 4,93-5,07 (м, 1Н), 6,94 (д, $J=1,36$ Гц, 1Н), 7,62 (д, $J=8,81$ Гц, 1Н), 7,73 (дд, $J=8,81$, 3,05Гц, 1Н), 7,80-7,86 (м, 2Н), 7,92 (д, $J=8,48$ Гц, 1Н), 8,13 (д, $J=1,36$ Гц, 1Н), 8,38 (д, $J=2,37$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 (M+H) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\cdot 2,00$
 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: С, 53,39; Н, 4,30; N, 4,98;

знайдено: С, 53,28; Н, 4,04; N, 4,95.

Приклад 13

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індазолгеміфумарат

Продукт прикладу 11А (139мг, 0,55ммоль) і продукт прикладу 5А (325мг, 1,3ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,97-2,45 (м, 8Н), 2,73 (с, 3Н), 3,80-3,89 (м, 2Н), 4,84-4,96 (м, 1Н), 6,68 (с, 1Н), 7,56 (дд, $J=8,82$, 3,05Гц, 1Н), 7,62 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 7,84 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 7,97 (дд, $J=8,82$, 1,70Гц, 1Н), 8,12 (д, $J=1,02$ Гц, 1Н), 8,27 (дд, $J=1,53$, 0,85Гц, 1Н), 8,32 (д, $J=3,05$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 (M+H) $^+$.

Приклад 14

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-2-трифторметил-1Н-індолфумарат

Продукт прикладу 11А (130мг, 0,52ммоль) і продукт прикладу 7А (319мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,99-2,53 (м, 8Н), 2,83 (с, 3Н), 3,96-4,03 (м, 2Н), 4,85-5,02 (м, 1Н), 6,69 (с, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 7,50-7,62 (м, 2Н), 7,78-7,88 (м, 2Н), 8,16 (д, $J=1,36$ Гц, 1Н), 8,31 (д, $J=2,71$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 402 (M+H) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}\cdot 1,20$
 $\text{C}_4\text{O}_4\text{H}_4$: С, 59,53; Н, 5,00; N, 7,77; знайдено: С, 59,26; Н, 5,06; N, 7,86.

Приклад 15

4-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індолбістрифторацетат

Продукт прикладу 11А (130мг, 0,52ммоль) і індол-4-боронову кислоту (Apollo, 165мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,03-2,64 (м, 8Н), 2,85 (с, 3Н), 4,00-4,10 (м, 2Н), 5,02-5,16 (м, 1Н), 6,70 (д, $J=2,37$ Гц, 1Н), 7,25-7,40 (м, 2Н), 7,44 (д, $J=3,05$ Гц, 1Н), 7,59 (д, $J=7,80$ Гц, 1Н), 8,01-8,17 (м, 2Н), 8,50 (д, $J=2,71$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₃N₃O·2,00 C₂F₃O₂H: C, 53,48; H, 4,49; N, 7,48;

знайдено: C, 53,29; H, 4,17; N, 7,35.

Приклад 16

4-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}феніламіністріфторацетат

Приклад 16A

4-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}феніламін

Продукт прикладу 11A (379мг, 1,5ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)феніламін (Aldrich, 552мг, 2,5ммоль) обробляють згідно зі способом відповідно до прикладу 5B. Цю суміш очищають за допомогою хроматографії (140г SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃·H₂O=90:10:1), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,76-1,91 (м, 4H), 2,08-2,21 (м, 4H), 3,35-3,42 [с (уш.), 2H], 4,62-4,76 (м, 1H), 6,73-6,81 (м, 2H), 7,42 (дд, 1-8,81, 3,05Гц, 1H), 7,57-7,68 (м, 3H), 8,15 (д, J=2,37Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 310 (M+H)⁺.

Приклад 16B

4-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}феніламіністріфторацетат

Продукт прикладу 16A (135мг, 0,44ммоль) повторно очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [Gilson, колонка Xterra®, 5мкм, 40×100мм, елюючий розчинник, MeCN/H₂O (об. 0,1% ТФОК) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 25 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 254нм]. Фракції бажаного продукту об'єднують і концентрують при зниженому тиску і залишок перемішують із сумішшю простий ефір/етанол (об. 10/1, 5мл) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Цю суміш відфільтровують, одержуючи біс-трифторацетат.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,99-2,56 (м, 8H), 4,03 [с (уш.), 2H], 4,93-5,07 (м, 1H), 6,96-7,07 (м, 2H), 7,73-7,86 (м, 3H), 7,88-7,98 (м, 1H), 8,32 (д, J=3,05Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 310 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₁₉H₂₃N₃O·2,30 CF₃C₂H: C, 49,58; H, 4,46; N, 7,53;

знайдено: C, 49,58; H, 4,36; N, 7,44.

Приклад 17

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1H-індолтозилат

Приклад 17A

(ендо)-3-(5-Бромпіридин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

(ендо)-Тропін (Aldrich, 282мг, 2ммоль) обробляють за допомогою тре-BuOK (Aldrich, 224мг, 2ммоль) у ТГФ (20мл) при температурі навколишнього середовища протягом 1 години, потім додають 3,6-дибромпіридин (Aldrich, 569мг, 2,4ммоль). Цю суміш перемішують при температурі 60°C протягом наступних 10 годин і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють у суміші CHCl₃/ізопропанол (10:1, 50мл) і промивають насиченим сольовим розчином (2 рази по 5мл). Органічний розчин концентрують при зниженому тиску і зазначену в заголовку сполуку очищають за допомогою хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃·H₂O=90:10:1, R_f=0,10).

¹ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,93 (д, J= 14,50Гц, 2H), 2,02-2,23 (м, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,17 [с (уш.), 2H], 5,16 (т, J=5,26Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,81, 2,71Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,71Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 299 (M+H)⁺, 297 (M+H)⁺.

Приклад 17B

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1H-індол

Суміш продукту прикладу 17A (150мг, 0,50ммоль), 5-індолілборонової кислоти (Rsysco, 121,9мг, 0,75ммоль), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8мг, 0,006ммоль) і K₂CO₃ (2М розчин, 1мл) у діоксані (4мл) перемішують при температурі 85°C протягом 12 годин, відповідно до способу, представленого у прикладі 9B. Зазначений у заголовку продукт очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18, 30×100мм, елюючі розчинники, MeCN/H₂O (0,1М водний розчин бікарбонату амонію, доведений до pH=10 за допомогою гідроксиду амонію) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 250нм].

¹ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,01 (д, J=14,30Гц, 2H), 2,06-2,28 (м, 6H), 2,34 (с, 3H), 3,17-3,26 (м, 2H), 5,19 (т, J=5,26Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,37Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,05Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,48, 1,70Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,65, 2,54Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,03Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Приклад 17C

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1H-індолбістозилат

Продукт прикладу 11B (40мг, 0,15ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти, TsOH·H₂O (Aldrich, 38мг, 0,2ммоль) у суміші 25% ізопропанолі в ізопропілацетаті (5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин, відповідно до способу, представленого у прикладі 9C. Цю суміш відфільтровують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,32-2,58 (м, 14H), 2,81-2,88 (с, 3H), 3,89-4,01 (м, 2H), 5,27-5,41 (м, 1H), 6,52 (д, J=3,39Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,80Гц, 4H), 7,35 (дд, J=8,48, 2,03Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,14Гц, 4H), 7,79 (с, 1H), 8,24 (дд, J=8,65, 2,54Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,71Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₃N₃O·2,20 C₇H₈SO₃·2,00 H₂O: C, 58,42; H, 6,01; N, 5,62;

знайдено: C, 58,02; H, 5,84; N, 5,31.

Приклад 18

(ендо)-3-(5-Бензо[b]тіофен-5-ілпіридин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октантозилат

Приклад 18A

(ендо)-3-(5-Бензо[b]тіофен-5-ілпіридин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Суміш продукту прикладу 17A (150мг, 0,50ммоль), продукту прикладу 10A (197,0мг, 0,75ммоль), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8мг, 0,006ммоль) і K₂CO₃ (2М розчин, 1мл) у діоксані (4мл) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 9B. Зазначений у заголовку продукт очи-

сяють за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18, 30×100мм, елююючи розчинники, MeCN/H₂O (0,1М водний розчин бікарбонату амонію, доведений до pH=10 за допомогою гідроксиду амонію) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 250нм].

¹ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,99 (д, J=14,50Гц, 1H), 2,03-2,28 (м, 6H), 2,33 (с, 3H), 3,14-3,25 (м, 2H), 5,23 (т, J=5,26Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,43Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,48, 1,70Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,43Гц, 1H), 7,91-8,09 (м, 3H), 8,42 (д, J=1,70Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 351 (M+H)⁺.

Приклад 18B

(ендо)-3-(5-Бензо[b]тіофен-5-ілпіридин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октантозилат

Продукт прикладу 18A (60мг, 0,17ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOHNH₂O (Aldrich, 38мг, 0,2ммоль) у суміші 25% ізопропанолі в ізопропілацетаті (5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин, відповідно до способу, представленого у прикладі 9C. Цю суміш відфільтровують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,34-2,45 (м, 9H), 2,48-2,55 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,88-4,00 (м, 2H), 5,39 (т, J=4,41Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,80Гц, 2H), 7,45 (д, J=5,43Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,48, 1,70Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,76Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,48Гц, 2H), 8,00 (д, J=8,48Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,36Гц, 1H), 8,18 (дд, J=8,82, 2,37Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,03Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 351 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₃N₂O₃·1,10 C₇H₈SO₃·1,00 H₂O: C, 61,79; H, 5,93; N, 5,02;

знайдено: C, 61,44; H, 5,63; N, 4,68.

Приклад 19

5-[6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл]-1H-індолфумарат

Приклад 19A

(екзо)-3-(5-Бромпіридин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Продукт прикладу 7C (721мг, 5,1ммоль) і 2,5-дибромпіридин (1,66г, 7,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1A, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,88-2,47 (м, 8H), 2,74 (с, 3H), 3,82-3,90 (м, 2H), 5,34-5,48 (м, 1H), 6,71 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,82, 2,71Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,37Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 297 (M+H)⁺.

Приклад 19B

5-[6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл]-1H-індолфумарат

Продукт прикладу 19A (129мг, 0,434ммоль) і 5-індолілборонову кислоту (165мг, 1,02ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,97-2,12 (м, 2H), 2,20-2,46 (м, 4H), 2,48-2,60 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,96-4,07 (м, 2H), 5,43-5,60 (м, 1H), 6,49 (д, J=3,05Гц, 1H), 6,70 (с, 2H), 6,82 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,23-7,35 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,14Гц, 1H), 7,73 (д,

J=1,70Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,65, 2,54Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,03Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₃N₃O·1,10 C₄O₄H₄·1,00 H₂O: C, 63,67; H, 6,18; N, 8,77; знайдено: C, 63,77; H, 6,26; N, 8,64.

Приклад 20

[6-(1H-Індол-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]амінбіс(гідрохлорид)

Приклад 20A

(6-Хлорпіридин-3-іл)-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]амін

Суміш тропінону (Aldrich, 2,78г, 20ммоль), 6-хлорпіридин-3-іламіну (Aldrich, 2,83г, 22ммоль), Na₂SO₄ (безводний, Aldrich, 21,3г, 150ммоль) і NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 8,48г, 40ммоль) у HOAc (50мл) при температурі навколишнього середовища перемішують протягом 15 годин. Цю суміш відфільтровують і фільтрат промивають EtOH (2 рази по 10мл). Органічний розчин концентрують при зниженому тиску і зазначене в заголовку сполуку одержують шляхом очищення з використанням хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃:H₂O=90:10:2, R_f=0,10).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,16 (д, J=15,26Гц, 2H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,37-2,60 (м, 4H), 2,81 (с, 3H), 3,65 (т, J=5,93Гц, 1H), 3,79-3,98 (м, J=2,71Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,50, 3,00Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,80Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,71Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 254 (M+H)⁺, 252 (M+H)⁺.

Приклад 20B

[6-(1H-Індол-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]амін

Суміш продукту прикладу 20A (250мг, 1,0ммоль), 5-індолілборонової кислоти (Rsysco, 241,0мг, 1,50ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлориду (Aldrich, 10,0мг, 0,01ммоль) і біфеніл-2-ілдициклогексилфосфану (Strem Chemicals, 11,0мг, 0,03ммоль) у суміші діоксан/EtOH/1М водний розчин Na₂CO₃ (об. 1/1/1, 3мл) нагрівають і піддають мікрохвильовій обробці при температурі 130°C і потужності 300 Ватів протягом 15 хвилин у мікрохвильовому пристрої Emry™ Creator. Суміш відфільтровують через шприцевий фільтр і рідину очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18, 30×100мм, елююючи розчинники, MeCN/H₂O (0,1М водний розчин бікарбонату амонію, доведений до pH=10 за допомогою гідроксиду амонію) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 250нм], одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,88 (д, J=15,20Гц, 2H), 2,05-2,18 (м, 4H), 2,18-2,31 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 3,26 [с (уш.), 2H], 3,60 (т, J=6,44Гц, 1H), 6,49 (д, J=3,05Гц, 1H), 7,05 (дд, J=8,82, 2,71Гц, 1H), 7,24 (д, J=3,05Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,49-7,64 (м, 2H), 7,95 (с, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 333 (M+H)⁺.

Приклад 20C

[6-(1H-Індол-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]амінбіс(гідрохлорид)

Розчин продукту прикладу 20B (160мг, 0,48ммоль) у EtOAc (10,0мл) при температурі на-

вколишнього середовища обробляють за допомогою 4М розчину хлороводню в діоксані (0,5мл, 2,0ммоль) протягом 10 годин. Зазначена в заголовку сполуку одержують шляхом фільтрації.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,25 (д, J=15,65Гц, 2H), 2,32-2,53 (м, 4H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,83 (т, J=6,14Гц, 1H), 3,97 [с (уш.), 2H], 6,63 (д, J=3,07Гц, 1H), 7,40-7,41 (м, 1H), 7,54 (дд, J=8,60, 1,90Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,60Гц, 1H), 7,83-7,95 (м, 2H), 8,06 (д, J=1,53Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,90Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 333 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₄N₄·2,30 HCl·3,35 H₂O: C, 52,92; H, 6,98; N, 11,75;

знайдено: C, 52,87; H, 6,78; N, 11,35.

Приклад 21

[6-(Бензофуран-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 20A (136мг, 0,54ммоль) і 1-бензофуран-5-ілборонову кислоту (Aldrich, 185мг, 1,14ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,14-2,57 (м, 8H), 2,83 (с, 3H), 3,74 (т, J=5,93Гц, 1H), 3,90 [с (уш.), 2H], 6,69 (с, 2H), 6,89 (д, J=1,36Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,65, 2,88Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,99-8,07 (м, 2H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Приклад 22

[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[6-(2-трифторметил-1H-індол-5-іл)піридин-3-іл]амінбістрифторацетат

Продукт прикладу 20A (130мг, 0,52ммоль) і продукт прикладу 7A (262мг, 0,84ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1B, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,17-2,62 (м, 8H), 2,84 (с, 3H), 3,82 (т, J=5,93Гц, 1H), 3,96 [с (уш.), 2H], 7,06 (с, 1H), 7,63-7,80 (м, 3H), 7,95 (д, J=2,71Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,16Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,36Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 401 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₂F₃N₃O·2,00 CF₃CO₂H·0,70 NH₄OH: C, 47,75; H, 4,24; N, 7,92; знайдено: C, 47,69; H, 3,91; N, 8,14.

Приклад 23

[6-(1H-Індазол-5-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 20A (128мг, 0,51ммоль) і продукт прикладу 5A (205мг, 0,84ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,11-2,55 (м, 8H), 2,79 (с, 3H), 3,73 (т, J=5,93Гц, 1H), 3,85 [с (уш.), 2H], 6,67 (с, 3H), 7,13 (дд, J=8,65, 2,88Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,82Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,82, 1,70Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,71Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,18 (с, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₃N₅·1,50 C₄O₄H₄·1,00 NH₄OH: C, 57,55; H, 6,32; N, 15,49; знайдено: C, 57,46; H, 6,26; N, 15,55.

Приклад 24

[6-(1H-Індо-4-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 20A (130мг, 0,52ммоль) і індо-4-боронову кислоту (Apollo, 165мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,16-2,60 (м, 8H), 2,84 (с, 3H), 3,76 (т, J=5,76Гц, 1H), 3,88-3,95 [с (уш.), 2H], 6,69 (с, 2H), 6,70 (д, J=3,39Гц, 1H), 7,14-7,32 (м, 4H), 7,40 (д, J=7,80Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,48Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,71Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 333 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₄N₄·1,40 C₄O₄H₄·0,90 H₂O: C, 62,50; H, 6,19; N, 10,96;

знайдено: C, 62,40; H, 6,17; N, 11,04.

Приклад 25

[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[6-(1H-індо-5-іл)піридин-3-іл]амін

Приклад 25A

трет-Бутиловий ефір (ендо)-3-(6-хлорпіридин-3-іламіно)-8-азабіцикло[3.2.1]октан]-8-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (Fluka, 3,50г, 15,50ммоль), 6-хлорпіридин-3-іламіну (Aldrich, 2,20г, 17,1ммоль), Na₂SO₄ (безводний, Aldrich, 16,6г, 116ммоль) і NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 6,59г, 31,1ммоль) у HOAc (40мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 15 годин, відповідно до способу, представленого у прикладі 20A. Зазначену в заголовку сполуку очищують за допомогою хроматографії (SiO₂, гексан:EtOAc=50:50, R_f=0,40).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,41-1,56 (м, 9H), 1,58-2,90 (м, 8H), 4,13-4,33 (м, 1H), 4,37-4,54 (м, 2H), 7,00 (дд, J=8,81, 3,05Гц, 0,5H), 7,15 (д, J=8,14Гц, 0,5H), 7,26 (дд, J=8,30, 3,10Гц, 0,5H), 7,41 (д, J=8,48Гц, 0,5H), 7,68 (д, J=3,05Гц, 0,5H), 7,84 (д, J=2,37Гц, 0,5H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 340 (M+H)⁺, 338 (M+H)⁺.

Приклад 25B

[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[6-хлорпіридин-3-іл]амін

Продукт прикладу 25A (2,92г, 8,7ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (5мл) у дихлорметані (20мл) при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищують за допомогою хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃·H₂O=90:10:2, R_f=0,10), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,71-1,94 (м, 4H), 2,03-2,22 (м, 4H), 3,42-3,64 (м, 3H), 6,98 (дд, J=8,82, 3,05Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,14Гц, 1H), 7,65 (д, J=3,05Гц, 1H) м.ч.

MS (DCI/NH₃), m/z: 238 (M+H)⁺, 240 (M+H)⁺.

Приклад 25C

[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[6-(1H-індо-5-іл)піридин-3-іл]амін

Продукт прикладу 20A (250мг, 1,0ммоль), 5-індо-1-боронову кислоту (Rsyncor, 241,0мг, 1,50ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (Aldrich, 10,0мг, 0,01ммоль) і біфеніл-2-

ілдициклогексилфосфан (Strem Chemicals, 11,0мг, 0,03ммоль) у суміші діоксан/EtOH/1М водний розчин Na_2CO_3 (1/1/1, 3мл) нагрівають і піддають мікрохвильовій обробці при температурі 130°C і потужності 300 Ватів протягом 15 хвилин у мікрохвильовому пристрої Emry™ Creator. Тверду речовину відфільтровують через шприцевий фільтр і рідину очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra RP18, 30×100мм, елюючі розчинники, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1М водний розчин бікарбонату амонію, доведений до рН=10 за допомогою гідроксиду амонію) (об. від 90/10 до 10/90, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ, 250нм], одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,96-2,17 (м, 4Н), 2,20-2,52 (м, 4Н), 3,71 (т, $J=6,1\text{Гц}$, 1Н), 3,80-3,92 (м, 2Н), 6,49 (д, $J=2,37\text{Гц}$, 1Н), 7,10 (дд, $J=8,82, 3,05\text{Гц}$, 1Н), 7,25 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1Н), 7,42 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 1Н), 7,56 (дд, $J=8,48, 1,70\text{Гц}$, 1Н), 7,63 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 1Н), 7,92-8,00 (с, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 26

[6-(4-Аміно-3-метилфеніл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Приклад 26А

[2-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)феніл]трифторацетамід

Суміш N-(4-бром-2-метилфеніл)-2,2,2-трифторацетаміду (посилання на патент США 2005-0043347, 4,23г, 15,0ммоль), біс(пінаколято)дибору (Aldrich, 5,07г, 20ммоль), KOAc (Aldrich, 5,27г, 53,7ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (Aldrich, 203мг, 0,25ммоль) у безводному діоксані (50мл) перемішують при температурі 100°C протягом 72 годин. Цю суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, розбавляють за допомогою EtOAc (150мл), промивають водою (2 рази по 25мл). Органічний розчин концентрують при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою хроматографії (140г SiO_2 , гексан:EtOAc=80:20, $R_f=0,6$), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 1,35 (с, 12Н), 2,31 (с, 3Н), 7,66-7,80 (м, 3Н), 7,90 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 347 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Приклад 26В

[6-(4-Аміно-3-метилфеніл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 20А (130мг, 0,52ммоль) і продукт прикладу 26А (277мг, 0,84ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,12-2,57 (м, 1Н), 2,82 (с, 3Н), 3,71 (т, $J=6,10\text{Гц}$, 1Н), 3,85-3,94 (м, 2Н), 6,69 (с, 2Н), 6,77 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 1Н), 7,10 (дд, $J=8,65, 2,88\text{Гц}$, 1Н), 7,42 (дд, $J=8,14, 2,37\text{Гц}$, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,53 (д, $J=8,82\text{Гц}$, 1Н), 7,92 (д, $J=2,71\text{Гц}$, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 27

[4-(1Н-Індол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Приклад 27А

(4-Бромфеніл)-(3-ендо-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)амін

Тропінон (Aldrich, 2,78г, 20ммоль) і п-броманілін (Aldrich, 3,78г, 22ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 20А, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Зазначену в заголовку сполуку очищають за допомогою хроматографії (140г SiO_2 , EtOAc:MeOH (об. 2% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)=50:50, $R_f=0,25$).

^1H ЯМР (300МГц, $\text{MeOH}-D_4$) δ 1,71-1,82 (м, 2Н), 2,00-2,22 (м, 6Н), 2,29 (с, 3Н), 3,14 [с (уш.), 2Н], 3,46 (т, $J=6,61\text{Гц}$, 1Н), 6,46 (д, $J=8,81\text{Гц}$, 2Н), 7,17 (д, $J=9,15\text{Гц}$, 2Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3): 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 27В

[4-(1Н-Індол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 27А (134мг, 0,45ммоль) і 5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-1Н-індол (Aldrich, 198мг, 0,81ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,16-2,60 (м, 8Н), 2,82 (с, 3Н), 3,72 (т, $J=5,76\text{Гц}$, 1Н), 3,89 [с (уш.), 2Н], 6,44 (д, $J=2,37\text{Гц}$, 1Н), 6,66-6,74 (м, 5,3Н), 7,21 (д, $J=3,39\text{Гц}$, 1Н), 7,26-7,32 (м, 1Н), 7,35-7,41 (м, 1Н), 7,46 (д, $J=8,82\text{Гц}$, 2Н), 7,67 (д, $J=1,02\text{Гц}$, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\cdot 1,65 \text{C}_4\text{O}_4\text{H}_4$: С, 65,68; Н, 6,09; N, 8,03; знайдено: С, 65,62; Н, 6,40; N, 8,14.

Приклад 28

[4-(1Н-Індазол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 27А (134мг, 0,45ммоль) і продукт прикладу 5А (265мг, 1,08ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,14-2,61 (м, 8Н), 2,82 (с, 3Н), 3,72 (т, $J=5,93\text{Гц}$, 1Н), 3,89 [с (уш.), 2Н], 6,67-6,77 (м, 5Н), 7,45-7,52 (м, 2Н), 7,52-7,58 (м, 1Н), 7,59-7,65 (м, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\cdot 1,48 \text{C}_4\text{O}_4\text{H}_4$: С, 64,12; Н, 5,98; N, 11,11; знайдено: С, 64,00; Н, 5,98; N, 11,22.

Приклад 29

[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-[4-(1-метил-1Н-індол-5-іл)феніл]амінфумарат

Продукт прикладу 27А (128мг, 0,43ммоль) і N-метиліндол-5-боронової кислоти (Frontier, 142мг, 0,81ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,12-2,63 (м, 8Н), 2,82 (с, 3Н), 3,72 (т, $J=5,93\text{Гц}$, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 3,88 [с (уш.), 2Н], 6,42 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1Н), 6,66-6,74 (м, 4Н), 7,13 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1Н), 7,36 (д, $J=1,0\text{Гц}$, 2Н), 7,46 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 2Н), 7,67 (т, $J=1,20\text{Гц}$, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 346 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₃H₂₇N₃·1,10 C₄O₄H₄: С, 69,55; Н, 6,69; N, 8,88; знайдено: С, 69,29; Н, 6,76; N, 8,85.

Приклад 30

(4-Бензо[б]тіофен-5-ілфеніл)-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінтрифторацетат

Продукт прикладу 27А (129мг, 0,44ммоль) і 2-бензо[б]тіофен-5-іл-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан (Maybridge, 189мг, 0,73ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,17-2,60 (м, 8Н), 2,82 (с, 3Н), 3,73 (т, J=5,76Гц, 1Н), 3,90 [с (уш.), 2Н], 6,73 (д, J=8,82Гц, 2Н), 7,38 (д, J=5,76Гц, 1Н), 7,48-7,59 (м, 4Н), 7,88 (д, J=8,48Гц, 1Н), 7,97 (д, J=1,70Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 349 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₄N₂S·1,10 C₂F₃O₂H: С, 61,33; Н, 5,34; N, 5,91; знайдено: С, 61,03; Н, 5,34; N, 5,76.

Приклад 31

[4-(Бензофуран-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 27А (135мг, 0,46ммоль) і 5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)бензофуран (Maybridge, 189мг, 0,77ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,15-2,60 (м, 8Н), 2,82 (с, 3Н), 3,72 (т, J=5,93Гц, 1Н), 3,88 [с (уш.), 2Н], 6,65-6,76 (м, 4Н), 6,83 (д, J=2,71Гц, 1Н), 7,40-7,52 (м, 4Н), 7,69-7,75 (м, 2Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 333 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₄N₂O·1,15 C₄O₄H₄: С, 68,57; Н, 6,19; N, 6,01; знайдено: С, 68,42; Н, 6,17; N, 6,02.

Приклад 32

[4-(1Н-Індол-4-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 27А (125мг, 0,42ммоль) і індол-4-боронову кислоту (Apollo, 131мг, 0,81ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,11-2,68 (м, 8Н), 2,83 (с, 3Н), 3,74 (т, J=8,31Гц, 1Н), 3,89 [с (уш.), 2Н], 6,58 (дд, J=3,39, 1,02Гц, 1Н), 6,68 (с, 2Н), 6,74 (д, J=8,82Гц, 2Н), 6,99 (дд, J=7,12, 1,02Гц, 1Н), 7,08-7,15 (м, 1Н), 7,23 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,29 (д, J=8,14Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,81Гц, 2Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 332 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₅N₃·1,00 C₄O₄H₄: С, 69,78; Н, 6,53; N, 9,39; знайдено: С, 70,17; Н, 6,69; N, 9,58.

Приклад 33

[3-(1Н-Індол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Приклад 33А

(3-Бромфеніл)-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амін

Тропіон (696мг, 5,0ммоль) і м-броманілін (946мг, 5,5ммоль) обробляють відповідно до спо-

сому, представленого у прикладі 20А, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Зазначену в заголовку сполуку очищають за допомогою хроматографії (140г SiO₂, EtOAc: MeOH (об. 2% NH₃·H₂O)=50:50, R_f=0,25).

¹Н ЯМР (300МГц, MeOH-D₄) δ 1,72-2,23 (м, 8Н), 2,29 (с, 3Н), 3,14 [с (уш.), 2Н], 3,47 (т, J=6,44Гц, 1Н), 6,46-6,52 (дд, J=8,20, 2,00, 1,00Гц, 1Н), 6,64-6,72 (м, 2Н), 6,92-7,02 (т, 1=8,10Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 297 (M+H)⁺, 295 (M+H)⁺.

Приклад 33В

[3-(1Н-Індол-5-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінфумарат

Продукт прикладу 33А (128мг, 0,43ммоль) і індол-5-боронову кислоту (165мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,19-2,61 (м, 8Н), 2,81 (с, 3Н), 3,75 (т, J=5,76Гц, 1Н), 3,83-3,92 (м, 2Н), 6,47 (дд, J=3,05, 0,70Гц, 1Н), 6,55 (дд, J=7,10, 2,60, 0,70Гц, 1Н), 6,68 (с, 2Н), 6,89 (т, J=2,03Гц, 1Н), 6,96 (дд, J=7,80, 1,70, 1,00Гц, 1Н), 7,20 (т, J=7,80Гц, 1Н), 7,24 (д, J=7,10Гц, 1Н), 7,34 (дд, J=8,50, 1,70Гц, 1Н), 7,39 (т, J=8,40Гц, 1Н), 7,74 (дд, J=1,70, 0,70Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 332 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₅N₃·1,10 C₄H₄O₄·0,40 C₄H₈O₂: С, 68,03; Н, 6,65; N, 8,50; знайдено: С, 67,68; Н, 6,85; N, 8,78.

Приклад 34

[3-(1Н-Індол-4-іл)феніл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]амінтрифторацетат

Продукт прикладу 33А (128мг, 0,43ммоль) і індол-4-боронову кислоту (Apollo, 168мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,22-2,64 (м, 8Н), 2,81 (с, 3Н), 3,74 (т, J=5,42Гц, 1Н), 3,87-3,93 (м, 2Н), 6,57-6,67 (м, 2Н), 6,92 (т, J=2,10Гц, 1Н), 6,99 (дт, J=7,80, 1,00Гц, 1Н), 7,14 (т, J=7,56Гц, 1Н), 7,21-7,28 (м, 2Н), 7,35 (д, J=8,14Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 332 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₅N₃·1,10 CF₃CO₂H·0,60 EtOH: С, 62,96; Н, 6,18; N, 8,67; знайдено: С, 62,85; Н, 5,98; N, 8,65.

Приклад 35

5-{6-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індолтрифторацетат

Продукт прикладу 1А (89мг, 0,35ммоль) і продукт прикладу 7А (299мг, 0,96ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,22-2,67 (м, 8Н), 2,86 (с, 3Н), 3,93-4,01 [с (уш.), 2Н], 5,55-5,62 (м, 1Н), 7,02 (т, J=1,02Гц, 1Н), 7,32 (д, J=9,15Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,81Гц, 1Н), 7,94 (дд, J=8,82, 1,70Гц, 1Н), 8,16 (д, J=9,49Гц, 1Н), 8,26 (д, J=1,36Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 403 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₁F₃N₄O·1,53 CF₃CO₂H: С, 50,09; Н, 3,94; N, 9,71;

знайдено: С, 50,07; Н, 3,94; N, 9,66.

Приклад 36

4-{6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолфумарат

Продукт прикладу 7D (129мг, 0,51ммоль) і індол-4-боронову кислоту (Apollo, 161мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представлено-го у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,05-2,50 (м, 6Н), 2,66 (ддд, J=14,92, 5,76, 3,05Гц, 2Н), 2,85 (с, 3Н), 4,03 (дд, J=3,73, 3,05Гц, 2Н), 5,67-5,83 (м, 1Н), 6,79 (дд, J=3,22, 0,85Гц, 1Н), 7,22-7,30 (м, 2Н), 7,37 (д, J=3,05Гц, 1Н), 7,41 (дд, J=7,29, 0,85Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,14Гц, 1Н), 8,08 (д, J=9,15Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₂N₄O·1,20 C₄H₄O₄: С, 62,88; Н, 5,70; N, 11,83;

знайдено: С, 62,90; Н, 5,53; N, 11,79.

Приклад 37

5-{6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індолфумарат

Приклад 37А

(екзо)-3-(5-Бромпіридин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Продукт прикладу 7С (721мг, 5,1ммоль) і 2,5-дибромпіридин (Aldrich, 1,66г, 7,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 1А, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,90-2,46 (м, 8Н), 2,74 (с, 3Н), 3,81-3,90 (м, 2Н), 5,34-5,48 (м, 1Н), 6,71 (д, J=8,82Гц, 1Н), 7,78 (дд, J=8,82, 2,71Гц, 1Н), 8,20 (д, J=2,37Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 299 (M+H)⁺, 297 (M+H)⁺.

Приклад 37В

5-{6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індолфумарат

Продукт прикладу 37А (129мг, 0,43ммоль) і індол-5-боронову кислоту (Ryscor Inc., 165мг, 1,0ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,96-2,62 (м, 8Н), 2,84 (с, 3Н), 3,97-4,04 (м, 2Н), 5,44-5,58 (м, 1Н), 6,49 (дд, J=3,22, 0,85Гц, 1Н), 6,70 (с, 2Н), 6,82 (д, J=8,48Гц, 1Н), 7,27 (д, J=3,05Гц, 1Н), 7,30 (дд, J=8,48, 1,70Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,14Гц, 1Н), 7,73 (д, J=1,70Гц, 1Н), 7,95 (дд, J=8,65, 2,54Гц, 1Н), 8,37 (д, J=2,03Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₃N₃O·1,10 C₄H₄O₄·1,00 H₂O: С, 63,67; Н, 6,18; N, 8,77;

знайдено: С, 63,77; Н, 6,26; N, 8,64.

Приклад 38

5-{6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-2-трифторметил-1Н-індолбісфумарат

Продукт прикладу 37А (129мг, 0,43ммоль) і 5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2-трифторметил-1Н-індол (Aldrich, 319мг, 1,02ммоль) обробляють відповідно до способу, представленого у прикладі 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,92-2,63 (м, 8Н), 2,85 (с, 3Н), 4,02 [с (уш.), 2Н], 5,46-5,61 (м, 1Н), 6,71 (с, 4Н), 6,84 (д, J=8,48Гц, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 7,47-7,59 (м, 2Н), 7,85 (с, 1Н), 7,97 (дд, J=8,65, 2,54Гц, 2Н), 8,40 (д, J=2,03Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 402 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₂F₃N₃O·2,00 C₄H₄O₄: С, 56,87; Н, 4,77; N, 6,63;

знайдено: С, 56,98; Н, 5,09; N, 6,29.

Приклад 39

4-{6-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолфумарат

Продукт прикладу 7D (129мг, 0,51ммоль) уводять у взаємодію з індол-4-бороновою кислотою (Apollo, 161мг, 1,0ммоль), одержуючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки (150мг, 0,45ммоль). Потім його обробляють фумаровою кислотою (52,0мг, 0,45ммоль) згідно зі способом прикладу 5С, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,05-2,49 (м, 6Н), 2,60-2,71 (м, 2Н), 2,85 (с, 3Н), 4,01-4,07 (м, 2Н), 5,69-5,81 (м, 1Н), 6,69 (с, 2Н), 6,79 (дд, J=3,22, 0,85Гц, 1Н), 7,23-7,29 (м, 2Н), 7,37 (д, J=3,05Гц, 1Н), 7,41 (дд, J=7,29, 0,85Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,14Гц, 1Н), 8,08 (д, J=9,15Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₂N₄O·1,2 C₄H₄O₄: С, 62,88; Н, 5,70; N, 11,83;

знайдено: С, 62,90; Н, 5,53; N, 11,79.

Приклад 40

6-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індолгідрохлорид

Приклад 40А 6-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індол

В атмосфері азоту здійснюють взаємодію суміші продукту прикладу 11А (240мг, 0,95ммоль) з 6-індолілбороновою кислотою (Frontier Scientific, 229мг, 1,42ммоль) згідно зі способом прикладу 11В, одержуючи зазначений у заголовку продукт.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,72-1,93 (м, 4Н), 2,00-2,25 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н), 3,23-3,35 (м, 2Н), 4,56-4,82 (м, 1Н), 7,29 (д, J=3,05Гц, 1Н), 7,46 (д, J=2,71Гц, 1Н), 7,47-7,51 (м, 1Н), 7,53 (д, J=1,36Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,52Гц, 1Н), 7,76 (д, J=8,82Гц, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 8,22 (д, J=3,05Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Приклад 40В

6-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-індолгідрохлорид

Продукт прикладу 40А (210мг, 0,63ммоль) обробляють за допомогою HCl (Aldrich, 4М розчин у діоксані, 0,5мл, 2,0ммоль), EtOAc (10мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин і концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,14-2,32 (м, 2Н), 2,26-2,49 (м, 4Н), 2,49-2,65 (м, 2Н), 2,85 (с, 3Н), 3,99-4,18 (м, 2Н), 5,07-5,31 (м, 1Н), 6,60 (д, J=4,07Гц, 1Н), 7,46-7,56 (м, 2Н), 7,82 (д, J=8,48Гц, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,35 (д, J=2,71Гц, 1Н), 8,55 (д, J=2,37Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для $C_{21}H_{23}N_3O \cdot 1,00$
HCl $\cdot 1,20$ H₂O: C, 64,42; H, 6,80; N, 10,73;
знайдено: C, 64,54; H, 6,61; N, 10,89.

Приклад 41

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолтозилат

Приклад 41А

5-Бромпіразин-2-іламін

До розчину 2-амінопіразина (Aldrich, 4,75г, 50ммоль) у безводному MeCN (Aldrich, 50мл) повільно додають розчин N-бромсукциніміду (Aldrich, 8,90г, 50ммоль) у MeCN (безводний, 50мл) при температурі 0-10°C. Реакційну суміш потім перемішують при температурі навколишнього середовища і гасять насиченим розчином Na₂S₂O₃ (5,0мл). Цю суміш концентрують і залишок екстрагують за допомогою EtOAc (3 рази по 50мл). Об'єднані екстракти концентрують і зазначену в заголовку сполуку очищають за допомогою хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан=1/1, об. R_f=0,50).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,77 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,09 (д, J=1,36Гц, 1Н) м.ч.;
m/z: 174 (M+H)⁺, 174 (M+H)⁺.

Приклад 41В

5-Бром-2-йодпіразин

В атмосфері азоту до суміші продукту прикладу 41А (7,50г, 43ммоль) у DME (безводний, Aldrich, 200мл) додають CsI (Aldrich, 11,20г, 43ммоль), йод (Aldrich, 5,52г, 21,6ммоль), CuI (Stream, 2,52г, 13,2ммоль) і ізоамілінітрил (34,8мл, 259,2ммоль) при температурі навколишнього середовища. Потім цю суміш нагрівають при температурі 60°C і перемішують протягом 30 хвилин, поки не перестануть спостерігати виділення газу. Після охолодження до кімнатної температури суміш темного кольору виливають у колбу, що містить EtOAc (200мл) і насичений розчин NH₄Cl (200мл), перемішують протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (2 рази по 1000мл). Об'єднаний органічний розчин промивають 5%-м водним розчином Na₂S₂O₃ (2 рази по 50мл), насиченим сольовим розчином (50мл) і сушать над MgSO₄. Осушувані відфільтровують і органічний розчин концентрують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,50 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,62 (д, J=1,36Гц, 1Н) м.ч.;
m/z: 284 (M+H)⁺, 286 (M+H)⁺.

Приклад 41С

(ендо)-3-(5-Йодпіразин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

В атмосфері азоту суміш (ендо)тропіну (Aldrich, 1,54г, 11ммоль) обробляють трет-бутоксидом калію (Aldrich, 0,96г, 10ммоль) у ТГФ (безводний, Aldrich, 50мл) при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Додають продукт прикладу 41В (2,85г, 10,0ммоль). Суміш коричневого кольору перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин і гасять водою (5мл). Суміш концентрують і залишок очищають за допомогою хроматографії (150г SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃:H₂O=90:10:1,

R_f=0,20), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,16-2,60 (м, 8Н), 2,84 (с, 3Н), 3,78-4,05 (м, 2Н), 5,17-5,40 (м, 1Н), 8,14 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,42 (д, J=1,36Гц, 1Н) м.ч.;
MS (DCI/NH₃), m/z: 346 (M+H)⁺.

Приклад 41D

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол

Продукт прикладу 41С (200мг, 0,58ммоль) уводять у взаємодію з 5-індолілбороновою кислотою (Rsysor, 143,3мг, 0,89ммоль) згідно зі способом прикладу 9В, одержуючи зазначений у заголовку продукт.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,94-2,05 (м, 2Н), 2,07-2,29 (м, 6Н), 2,34 (с, 3Н), 3,15-3,27 (м, 2Н), 5,29 (т, J=5,09Гц, 1Н), 6,53 (д, J=2,37Гц, 1Н), 7,27 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,48Гц, 1Н), 7,68 (дд, J=8,48, 1,70Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 8,17 (д, J=1,70Гц, 1Н), 8,58 (д, J=1,36Гц, 1Н) м.ч.;
MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Приклад 41Е

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолтозилат

Продукт прикладу 41D (90мг, 0,27ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH·H₂O (Aldrich, 57мг, 0,3ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,36 (с, 3Н), 2,38-2,48 (м, 4Н), 2,48-2,61 (м, 4Н), 2,84 (с, 3Н), 3,84-4,05 (м, 2Н), 5,41 (т, J=4,41Гц, 1Н), 7,23 (д, J=7,80Гц, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 7,49 (д, J=8,48Гц, 1Н), 7,65-7,77 (м, 4Н), 8,13 (д, J=1,70Гц, 1Н), 8,29 (с, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для $C_{20}H_{22}N_4O \cdot 1,38$
C₇H₈SO₃·0,80 H₂O: C, 60,74; H, 5,95; N, 9,55;
знайдено: C, 61,00; H, 5,63; N, 9,17.

Приклад 42

4-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолбістозилат

Приклад 42А

4-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індол

Продукт прикладу 41С (200мг, 0,58ммоль) уводять у взаємодію з 4-індолілбороновою кислотою (Apollo, 143,3мг, 0,89ммоль) згідно зі способом прикладу 9В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,97-2,06 (м, 2Н), 2,08-2,30 (м, 6Н), 2,34 (с, 3Н), 3,16-3,28 (м, 2Н), 5,33 (т, J=5,09Гц, 1Н), 6,82 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,22 (т, J=7,50Гц, 1Н), 7,34 (д, J=3,05Гц, 1Н), 7,40 (д, J=7,46Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,14Гц, 1Н), 8,27 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,61 (д, J=1,36Гц, 1Н) м.ч.;
MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Приклад 42В

4-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-індолбістозилат

Продукт прикладу 42А (40мг, 0,12ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH·H₂O (Aldrich, 27мг, 0,15ммоль) у суміші

EtOAc/EtOH (об. 4:1, 5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,36 (с, 6H), 2,40-2,48 (м, 4H), 2,50-2,64 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 3,87-4,04 (м, 2H), 5,26-5,63 (м, 1H), 7,19-7,29 (м, 6H), 7,35 (с, 1H), 7,42 (д, $J=6,44\text{Гц}$, 1H), 7,49 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 1H), 7,71 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 4H), 8,38 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,68 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}\cdot 2,00\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$: С, 59,37; Н, 5,71; N, 8,15;

знайдено: С, 59,56; Н, 6,10; N, 8,17.

Приклад 43

6-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піразин-2-іл}-1Н-індолтозилат

Приклад 43А

6-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піразин-2-іл}-1Н-індол

Продукт прикладу 41С (200мг, 0,58ммоль) уводять у взаємодію з 6-індолілбороновою кислотою (Frontier Scientific, 143,3мг, 0,89ммоль), згідно зі способом прикладу 9В, одержуючи зазначений у заголовку продукт.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,93-2,05 (м, 2H), 2,08-2,28 (м, 6H), 2,33 (с, 3H), 3,13-3,26 (м, 2H), 5,29 (т, $J=4,92\text{Гц}$, 1H), 6,47 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,30 (д, $J=3,39\text{Гц}$, 1H), 7,54-7,68 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,19 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,60 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 43В

6-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піразин-2-іл}-1Н-індолтозилат

Продукт прикладу 43А (80мг, 0,24ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 57мг, 0,30ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,36 (с, 3H), 2,37-2,48 (м, 6H), 2,47-2,63 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,83-4,02 (м, 2H), 5,27-5,50 (м, 1H), 6,48 (д, $J=2,37\text{Гц}$, 1H), 7,32 (т, $J=1,70\text{Гц}$, 1H), 7,53-7,67 (м, 2H), 7,71 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,29 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,64 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}\cdot 1,15\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 61,71; Н, 6,04; N, 10,26;

знайдено: С, 61,74; Н, 5,72; N, 9,87.

Приклад 44

[6-(1Н-Індол-6-іл)піридин-3-іл]-[(ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]амінтрифторацетат

Продукт прикладу 20А (139мг, 0,55ммоль) уводять у взаємодію з індол-6-бороновою кислотою (Frontier Scientific, 165мг, 1,02ммоль) згідно зі способом прикладу 8, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,18-2,63 (м, 8H), 2,84 (с, 3H), 3,82 (т, $J=6,10\text{Гц}$, 1H), 3,96 (с, 2H), 6,57 (дд, $J=3,05$, 0,68Гц, 1H), 7,41-7,47 (м, 2H), 7,74-7,93 (м, 4H), 8,10 (д, $J=9,16\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\cdot 2,45\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: С, 50,85; Н, 4,36; N, 9,16;

знайдено: С, 50,72; Н, 4,43; N, 9,25.

Приклад 45

5-{6-[(ендо)-9-Метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ілокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолтрифторацетат

Приклад 45А

(ендо)-9-Метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ол

(ендо)-9-Метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ол одержують згідно зі способом, як описано в WO 03062235.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,22-1,32 (м, 2H), 1,35-1,47 (м, 3H), 1,98 (тт, $J=13,60$, 5,21Гц, 2H), 2,30-2,56 (м, 6H), 2,87-2,96 (м, 2H), 4,04-4,15 (м, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 156 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 45В

(ендо)-3-(6-Хлорпіридазин-3-ілокси)-9-метил-9-азабіцикло [3.3.1] нанан

Продукт прикладу 45А (467мг, 3,0ммоль) уводять у взаємодію з 3,6-дихлорпіридазином (614мг, 3,3ммоль) згідно зі способом прикладу 1А.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,59 (дд, $J=14,41$, 6,27, 6,10Гц, 1H), 1,77 (дд, $J=14,92$, 5,76Гц, 2H), 2,06-2,28 (м, 4H), 2,52-2,82 (м, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,51 (т, $J=5,76\text{Гц}$, 2H), 5,55 (тт, $J=6,91$, 1,74Гц, 1H), 7,26 (д, $J=9,16\text{Гц}$, 1H), 7,69 (д, $J=9,16\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 45С

5-{6-[(ендо)-9-Метил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ілокси]піридазин-3-іл}-1Н-індолтрифторацетат

Продукт прикладу 45В (145мг, 0,54ммоль) уводять у взаємодію з індол-5-бороновою кислотою (Ryscor, 165мг, 1,02ммоль) згідно зі способом прикладу 1В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,57-1,81 (м, 2H), 1,95-2,47 (м, 5H), 2,67-2,92 (м, 3H), 2,98-3,06 (м, 3H), 3,65 (т, $J=5,09\text{Гц}$, 2H), 5,61 (т, $J=6,95\text{Гц}$, 1H), 6,59 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,34 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,37-7,43 (м, 1H), 7,55 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 1H), 7,74 (дд, $J=8,65$, 1,86Гц, 1H), 8,18 (д, $J=1,70\text{Гц}$, 1H), 8,20-8,27 (м, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}\cdot 2,10\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: С, 51,48; Н, 4,47; N, 9,53;

знайдено: С, 51,31; Н, 4,33; N, 9,36.

Приклад 46

(ендо)-3-[6-(Бензо[*b*]тіофен-5-іл)піридазин-3-ілокси]-9-метил-9-

азабіцикло[3.3.1]нонантрифторацетат

Продукт прикладу 45В (145мг, 0,54ммоль) уводять у взаємодію з продуктом прикладу 10А (280мг, 1,02ммоль) згідно зі способом прикладу 1В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,56-1,81 (м, 2H), 1,94-2,48 (м, 5H), 2,68-2,92 (м, 3H), 2,98-3,08 (м, 3H), 3,65 (т, $J=5,09\text{Гц}$, 2H), 5,66 (т, $J=6,95\text{Гц}$, 1H), 7,34 (д, $J=9,16\text{Гц}$, 1H), 7,50 (д, $J=5,76\text{Гц}$, 1H), 7,68 (д, $J=5,76\text{Гц}$, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,04-8,10 (м, 1H), 8,20 (д, $J=9,49\text{Гц}$, 1H), 8,45 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}\cdot 1,13\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: С, 56,51; Н, 4,92; N, 8,50;

знайдено: С, 56,56; Н, 4,75; N, 8,44.

Приклад 47

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридинбістозилат

Приклад 47А

5-(4,4,5,5-Тетраметил[1,3,21діоксаборолан-2-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин 5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Chemgenx, 0,90г, 4,57ммоль) уводять у взаємодію з біс(пінаколато)дибором (Aldrich, 1,27г, 5,0ммоль) згідно зі способом прикладу 10А.

¹Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,37 (с, 12Н), 6,52 (д, J=3,73Гц, 1Н), 7,38 (д, J=3,73Гц, 1Н), 8,34 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,49 (д, J=1,70Гц, 1Н) м.ч.;

m/z: 245 (M+H)⁺.

Приклад 47В

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридинтозилат

Продукт прикладу 41С (207мг, 0,60ммоль) уводять у взаємодію з продуктом прикладу 47А (200,0мг, 0,82ммоль) згідно зі способом прикладу 10В.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,98-2,09 (м, 2Н), 2,10-2,32 (м, 6Н), 2,40 (с, 3Н), 5,32 (т, J=5,09Гц, 1Н), 6,58 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,44 (д, J=3,73Гц, 1Н), 8,25 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,53 (д, J=2,03Гц, 1Н), 8,65 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,78 (д, J=2,03Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 336 (M+H)⁺.

Приклад 47С

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридинбістозилат

Продукт прикладу 47В (90мг, 0,27ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти, TsOH·H₂O (Aldrich, 95мг, 0,5ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 10мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,35 (с, 6Н), 2,38-2,45 (м, 2Н), 2,45-2,61 (м, 6Н), 2,85 (с, 3Н), 3,85-4,07 (м, 2Н), 5,46 (т, J=4,75Гц, 1Н), 6,97 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,22 (д, J=7,80Гц, 4Н), 7,70 (д, J=8,14Гц, 4Н), 7,76 (д, J=3,73Гц, 1Н), 8,42 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,85 (д, J=1,36Гц, 1Н), 9,04 (д, J=1,70Гц, 1Н), 9,27 (д, J=1,70Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 336 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₁₉H₂₁N₅O·2,17 C₇H₈SO₃·1,00 H₂O: С, 56,48; Н, 5,59; N, 9,63;

знайдено: С, 56,48; Н, 5,37; N, 9,67.

Приклад 48

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридинбістозилат

Приклад 48А

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Продукт прикладу 11А (152мг, 0,60ммоль) уводять у взаємодію з продуктом прикладу 47А (200,0мг, 0,82ммоль) згідно зі способом прикладу 9В.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,76-1,92 (м, 4Н), 2,06-2,20 (м, 4Н), 2,36 (с, 3Н), 3,18-3,31 (м, 2Н), 4,64-4,79 (м, 1Н), 6,57 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,43 (д,

J=3,73Гц, 1Н), 7,81 (д, J=8,82Гц, 1Н), 8,29 (д, J=3,05Гц, 1Н), 8,45 (д, J=2,03Гц, 1Н), 8,72 (д, J=2,03Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Приклад 48В

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридинбістозилат

Продукт прикладу 48А (100мг, 0,30ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH·H₂O (Aldrich, 95мг, 0,5ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 10мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,18-2,47 (м, 2Н), 2,15-2,40 (м, 10Н), 2,46-2,60 (м, 2Н), 2,85 (с, 3Н), 3,99-4,06 (м, 2Н), 4,95-5,19 (м, 1Н), 6,83 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,14Гц, 4Н), 7,66 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,70 (д, J=8,48Гц, 4Н), 8,09 (д, J=8,82Гц, 1Н), 8,48 (д, J=2,71Гц, 1Н), 8,87 (д, J=2,03Гц, 1Н), 8,91 (д, J=2,03Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₂N₄O·2,14 C₇H₈SO₃·0,50 H₂O: С, 59,01; Н, 5,68; N, 7,87;

знайдено: С, 58,88; Н, 5,63; N, 7,47.

Приклад 49

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індолтри(гідрохлорид)

Приклад 49А

(екзо)-3-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

(ендо)Тропін (Aldrich, 0,56г, 4,0ммоль) уводять у взаємодію з 3-хлор-5-гідроксипіридином (Aldrich, 0,26г, 2,0ммоль) у присутності DIAD (діізопропілазидкарбоксилат, Aldrich, 0,81г, 4,0ммоль) і Ph₃P (Aldrich, 1,14г, 4,0ммоль) у ТГФ (безводний, Aldrich, 20мл) при температурі навколишнього середовища протягом двох днів. Цю реакційну суміш концентрують. Зазначений у заголовку продукт очищають за допомогою хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃·H₂O=90:10:1, R_f=0,45).

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,66-1,91 (м, 4Н), 1,98-2,19 (м, 4Н), 2,33 (с, 3Н), 3,22-3,28 (м, 2Н), 4,58-4,79 (м, 1Н), 7,49 (д, J=2,37, 1,70Гц, 1Н), 8,11 (д, J=1,70Гц, 1Н), 8,15(д, J=2,37Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Приклад 49В

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індол

В атмосфері азоту здійснюють взаємодію суміші продукту прикладу 49А (250мг, 1,00ммоль) з 5-індолілбороною кислотою (Rsysco, 240,0мг, 1,50ммоль) згідно зі способом прикладу 9В.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,71-1,92 (м, 4Н), 2,02-2,21 (м, 4Н), 2,34 (с, 3Н), 3,23-3,30 (м, 2Н), 4,63-4,80 (м, 1Н), 6,54 (д, J=3,05Гц, 1Н), 7,29 (д, J=3,39Гц, 1Н), 7,38 (д, J=8,48, 2,03Гц, 1Н), 7,47-7,53 (м, 1Н), 7,58-7,64 (м, 1Н), 7,83 (д, J=1,36Гц, 1Н), 8,15 (д, J=2,71Гц, 1Н), 8,39 (д, J=1,70Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 334 (M+H)⁺.

Приклад 49С

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піридин-3-іл}-1Н-індолтри(гідрохлорид)

Продукт прикладу 49B (90мг, 0,27ммоль) обробляють за допомогою HCl (Aldrich, 4M розчин у діоксані, 0,25мл, 1,0ммоль) у суміші ізо-PrOAc/ізо-PrOH (об. 4:1, 5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,01-2,66 (м, 8H), 2,83 (с, 3H), 3,92-4,09 (м, 2H), 4,98-5,15 (м, 1H), 6,61 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,33-7,40 (м, 1H), 7,50-7,63 (м, 2H), 8,04-8,10 (м, 2H), 8,44 (д, $J=1,70\text{Гц}$, 1H), 8,80 (с, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 334 (M+H) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ 3,00 HCl 4,60 H_2O : C, 47,98; H, 6,14; N, 7,85; знайдено: C, 47,62; H, 6,38; N, 7,62.

Приклад 50

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індолтозилат

Приклад 50A

(екзо)-3-(5-Йодпіразин-2-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан

В атмосфері азоту суміш продукту прикладу 7C (0,42г, 3,0ммоль) обробляють трет-бутоксидом калію (Aldrich, 0,32г, 3,3ммоль) у ТГФ (безводний, Aldrich, 50мл) при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Додають продукт прикладу 41B (1,00г, 3,5ммоль). Цю суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин і гасять водою (5мл). Суміш концентрують і залишок очищають за допомогою хроматографії (150г SiO_2 , EtOAc:MeOH: NH_3 : H_2O =90:10:1, R_f =0,40), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,90-2,25 (м, 4H), 2,31-2,60 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 3,94-4,11 (м, 2H), 5,32-5,57 (м, 1H), 8,06 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,42 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 346 (M+H) $^+$.

Приклад 50B

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індол

Продукт прикладу 50A (200мг, 0,58ммоль) уводять у взаємодію з 5-індолілбороновою кислотою (Rscor, 143,3мг, 0,89ммоль) згідно зі способом прикладу 9B.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,95-2,17 (м, 2H), 2,16-2,31 (м, 2H), 2,36-2,47 (м, 2H), 2,48-2,67 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 3,90-4,17 (м, 1H), 5,36-5,69 (м, 1H), 6,53 (д, $J=3,39\text{Гц}$, 1H), 7,29 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,48 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 1H), 7,69 (дд, $J=8,48$, 1,70Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,20 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,62 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 (M+H) $^+$.

Приклад 50C

5-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індолтозилат

Продукт прикладу 50B (170мг, 0,50ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH· H_2O (Aldrich, 100мг, 0,51ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,01-2,15 (м, 2H), 2,16-2,30 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,39-2,49 (м, 2H),

2,52-2,67 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,96-4,13 (м, 2H), 5,43-5,70 (м, 1H), 7,23 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 1H), 7,62-7,75 (м, 4H), 8,12 (с, 1H), 8,22 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,68 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 (M+H) $^+$.

Приклад 51

4-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індолтозилат

Приклад 51A

4-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індол

Продукт прикладу 50A (200мг, 0,58ммоль) уводять у взаємодію з 4-індолілбороновою кислотою (Apollo, 143,3мг, 0,89ммоль) згідно зі способом прикладу 9B.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,02-2,28 (м, 4H), 2,34-2,48 (м, 2H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 3,96-4,07 (м, 2H), 5,45-5,68 (м, 1H), 6,82 (д, $J=4,07\text{Гц}$, 1H), 7,23 (т, $J=7,60\text{Гц}$, 1H), 7,35 (д, $J=3,39\text{Гц}$, 1H), 7,41 (д, $J=6,44\text{Гц}$, 1H), 7,48 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 1H), 8,29 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,65 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 (M+H) $^+$.

Приклад 51B

4-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індолтозилат

Продукт прикладу 51A (120мг, 0,36ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH· H_2O (Aldrich, 68мг, 0,36ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,02-2,17 (м, 2H), 2,18-2,32 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,38-2,50 (м, 2H), 2,52-2,69 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 4,00-4,11 (м, 2H), 7,17-7,28 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,42 (д, $J=7,12\text{Гц}$, 1H), 7,49 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 1H), 7,70 (д, $J=8,14\text{Гц}$, 1H), 8,30 (д, $J=1,70\text{Гц}$, 1H), 8,67 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 (M+H) $^+$.

Приклад 52

6-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індолтозилат

Приклад 52A

6-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індол

Продукт прикладу 41C (200мг, 0,58ммоль) уводять у взаємодію з 6-індолілбороновою кислотою (Frontier Scientific, 143,3мг, 0,89ммоль) згідно зі способом прикладу 9B.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,97-2,16 (м, 2H), 2,14-2,26 (м, 2H), 2,31-2,65 (м, 4H), 2,81 (с, 3H), 3,84-4,05 (м, 2H), 5,33-5,71 (м, 1H), 6,47 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,31 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,48-7,73 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,20 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,63 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 (M+H) $^+$.

Приклад 52B

6-{5-[(екзо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси]піразин-2-іл}-1H-індолтозилат

Продукт прикладу 52A (90мг, 0,27ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH· H_2O (Aldrich, 57мг, 0,30ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 5мл) при температурі навко-

лишнього середовища протягом 10 годин. Цю суміш концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,01-2,14 (м, 2H), 2,16-2,31 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,39-2,51 (м, 2H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,98-4,08 (м, 2H), 5,41-5,68 (м, 1H), 6,48 (д, $J=2,37\text{Гц}$, 1H), 7,23 (д, $J=7,80\text{Гц}$, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,55-7,67 (м, 2H), 7,71 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,22 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H), 8,65 (д, $J=1,36\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 53

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-5-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін

Приклад 53A

(ендо)-N-(5-Бромпіридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін

8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ОН (Aldrich, 695мг, 0,5ммоль) вводять у взаємодію з бромпіридин-3-аміном (950мг, 5,5ммоль) згідно зі способом прикладу 20A з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (650мг, вихід 44%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,54-2,25 (м, 8H), 2,29 (с, 3H), 3,16 [с (уш.), 2H], 3,50 (т, $J=6,61\text{Гц}$, 1H), 7,08 (т, $J=2,20\text{Гц}$, 1H), 7,79 (д, $J=1,70\text{Гц}$, 1H), 7,85 (д, $J=2,37\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 53B

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-5-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін-п-тозилат

Продукт прикладу 53A (150мг, 0,5ммоль) вводять у взаємодію з індоп-5-бороновою кислотою (Frontier, 150мг, 0,93ммоль) згідно зі способом прикладу 9B, одержуючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки (82мг, вихід 50%), що обробляють гідратом п-толуолсульфонової кислоти (Aldrich, 47мг, 0,25ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 10:1, 5мл) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Осад збирають і висушують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (99,3мг, вихід 67,2%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,15-2,30 (м, 2H), 2,30-2,42 (м, 5,5H), 2,42-2,63 (м, 4H), 2,82 (с, 3H), 3,81 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 3,93 [с (уш.), 2H], 6,54 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 3H), 7,32 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,39 (дд, $J=8,4$, 1,7Гц, 1H), 7,47-7,59 (м, 2H), 7,70 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 3H), 7,86 (д, $J=1,7\text{Гц}$, 1H), 7,90 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,23 (д, $J=1,7\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\cdot 1,50\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}\cdot 1,20\text{H}_2\text{O}$: C, 61,78; H, 6,32; N, 9,15; знайдено: C, 61,78; H, 6,19; N, 8,99.

Приклад 54

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-4-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін-п-тозилат

Приклад 54A

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-4-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін

Продукт прикладу 53A (150мг, 0,5ммоль) вводять у взаємодію з індоп-4-бороновою кислотою (Frontier, 150мг, 0,93ммоль) згідно зі способом прикладу 9B, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (80мг, вихід 48%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,78-1,96 (м, 2H), 2,05-2,16 (м, 4H), 2,17-2,30 (м, 2H), 2,33 (с, 3H),

3,21 [с (уш.), 2H], 3,63 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 6,57 (д, $J=3,4\text{Гц}$, 1H), 7,08 (д, $J=7,1\text{Гц}$, 1H), 7,15-7,26 (м, 2H), 7,31 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,42 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,89 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 8,05 (д, $J=1,7\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 54B

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-4-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін-п-тозилат

Продукт прикладу 54A (80мг, 0,24ммоль) обробляють гідратом п-толуолсульфонової кислоти (Aldrich, 47мг, 0,25ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 10:1, 5мл) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Осад збирають і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (85,3мг, вихід 58,5%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,17-2,31 (м, 2H), 2,31-2,41 (м, 5,8H), 2,41-2,60 (м, 4H), 2,82 (с, 3H), 3,79 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 3,93 [с (уш.), 2H], 7,16 (дд, $J=7,5$, 1,0Гц, 1H), 7,21-7,27 (м, 5,2H), 7,37 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,50 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1,0H), 7,62-7,66 (м, 1,0H), 7,70 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 3,2H), 7,99 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,24 (д, $J=1,4\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\cdot 1,60\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}\cdot 1,20\text{H}_2\text{O}$: C, 61,43; H, 6,28; N, 8,90; знайдено: C, 61,72; H, 6,26; N, 8,64.

Приклад 55

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-6-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін-п-тозилат

Приклад 55A

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-6-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін

Продукт прикладу 53A (150мг, 0,5ммоль) вводять у взаємодію з індоп-6-бороновою кислотою (Frontier, 150мг, 0,93ммоль) згідно зі способом прикладу 9B, одержуючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки (102мг, вихід 60%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,80-1,98 (м, 2H), 2,06-2,19 (м, 4H), 2,19-2,32 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,24 [с (уш.), 2H], 3,64 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 6,47 (д, $J=3,4\text{Гц}$, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 7,22-7,34 (м, 2H), 7,57-7,67 (м, 2H), 7,83 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 8,06 (д, $J=2,0\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 55B

(ендо)-N-(5-(1H-Індоп-6-іл)піридин-3-іл)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін-п-тозилат

Продукт прикладу 55A (102мг, 0,3ммоль) обробляють гідратом п-толуолсульфонової кислоти (Aldrich, 57мг, 0,30ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 10:1, 5мл) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Осад збирають і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (137,2мг, вихід 59,4%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,16-2,64 (м, 12,2H), 2,82 (с, 3H), 3,78 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 3,92 [с (уш.), 2H], 6,48 (д, $J=4,1\text{Гц}$, 1H), 7,22 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2,8H), 7,27 (дд, $J=8,1$, 1,7Гц, 1H), 7,30 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,31-7,34 (м, 1H), 7,61-7,66 (м, 2H), 7,70 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2,8H), 7,88 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,17 (д, $J=1,7\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\cdot 1,40\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}\cdot 0,70\text{H}_2\text{O}$: C, 63,11; H, 6,29; N, 9,56; знайдено: C, 63,17; H, 6,61; N, 9,43.

Приклад 56

(ендо)-N-{5-[2-(Трифторметил)-1H-індол-5-іл]піридин-3-іл}-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амінфумарат

Продукт прикладу 9A (110мг, 0,4ммоль) вводять у взаємодію з продуктом прикладу 7A (300мг, 0,97ммоль) згідно зі способом, описаним у прикладі 9B, одержуючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки (38мг, вихід 22,5%), яку (38мг, 0,09ммоль) потім обробляють фумаровою кислотою (12мг, 0,1ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 10:1, 5мл) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Осад відфільтровують і висушують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (50,4мг, вихід 99%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,28-2,37 (м, 4H), 2,42-2,57 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 3,02 [з(уш.), 2H], 4,80-4,90 (м, 1H), 6,72 (с, 2,6H), 6,97 (с, 1H), 7,47-7,57 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,8Гц, 2H), 8,17 (с, 1H) 8,30 (с, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 402 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₂H₂₂F₃N₄O·1,30 C₄O₄H₄: C, 59,15; H, 4,96; N, 7,61; знайдено: C, 59,29; H, 5,07; N, 7,37.

Приклад 57

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридинтозилат

Приклад 57A

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин

Продукт прикладу 9A (200мг, 0,80ммоль) вводять у взаємодію з продуктом прикладу 47A (244,0мг, 1,0ммоль) згідно зі способом прикладу 9B, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (190мг, вихід 71%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,93-2,27 (м, 8H), 2,33 (с, 3H), 3,20 [с (уш.), 2H], 4,69 (т, J=5,1Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,4Гц, 1H), 7,39-7,48 (м, 2H), 7,83 (д, J=8,5Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,7Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,4Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Приклад 57B

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридинтозилат

Продукт прикладу 48A (80мг, 0,24ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH·H₂O (Aldrich, 57мг, 0,3ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 10мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Осаджену тверду речовину відфільтровують і висушують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (100мг, вихід 79,6%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,27-2,69 (м, 11H), 2,84 (с, 3H), 3,84-4,08 (м, 2H), 4,84-4,94 (м, 1H), 6,62 (д, J=3,4Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1Гц, 2H), 7,47 (д, J=3,7Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,8, 3,1Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,1Гц, 2H), 7,92 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,7Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,0Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 335 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₀H₂₂N₄O·1,10 C₇H₈SO₃·0,80 H₂O: C, 61,81; H, 6,07; N, 10,41; знайдено: C, 62,15; H, 5,92; N, 10,05.

Приклад 58

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}індолін-2-онбіс (соляна кислота)

Приклад 58A

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он

В атмосфері азоту, 5-броміндолін-2-он (Aldrich, 2,11г, 10,0ммоль) вводять у взаємодію з біс(пінаколято)дибором (Frontier Scientific, 3,05г, 12ммоль), у присутності KOAc (Aldrich, 1,50г, 15,0ммоль), при каталізі за допомогою PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (Aldrich, 163мг, 0,2ммоль) у безводному діоксані (Aldrich, 50мл) при температурі 85°C протягом 15 годин. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і розбавляють за допомогою EtOAc (100мл). Суміш потім промивають насиченим сольовим розчином (2 рази по 10мл) і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексани, об. 1:1, R_f=0,5), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,43г, вихід 93,8%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,24 (с, 12H), 3,51 (с, 2H), 6,88 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,52-7,75 (м, 2H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 260 (M+H)⁺.

Приклад 58B

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}індолін-2-он

Продукт прикладу 9A (200мг, 0,80ммоль) вводять у взаємодію з продуктом прикладу 58A (260мг, 1,0ммоль) згідно зі способом прикладу 9B, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (130мг, вихід 46,4%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,93-2,04 (м, 2H), 2,06-2,15 (м, J=2,4Гц, 4H), 2,14-2,25 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 3,20 [с (уш.), 2H], 4,67 (т, J=5,1Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 3,1Гц, 1H), 7,69-7,80 (м, 3H), 8,18 (д, J=3,1Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 350 (M+H)⁺.

Приклад 58C

5-{5-[(ендо)-8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}індолін-2-онбіс(соляна кислота)

Продукт прикладу 48A (80мг, 0,24ммоль) обробляють моногідратом п-толуолсульфонової кислоти TsOH·H₂O (Aldrich, 57мг, 0,3ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 4:1, 10мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Осаджену тверду речовину відфільтровують і висушують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (100мг, вихід 79,6%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,31-2,67 (м, 8H), 2,85 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,90-4,08 (м, 2H), 5,03 (т, J=4,6Гц, 1H), 7,14 (д, J=9,2Гц, 1H), 7,73-7,82 (м, 2H), 8,22-8,34 (м, 2H), 8,53 (д, J=2,4Гц, 1H) м.ч.;

MS (DCI/NH₃), m/z: 350 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для C₂₁H₂₃N₃O₂·2,00 HCl·3,0 H₂O: C, 52,95; H, 6,56; N, 8,82; знайдено: C, 52,67; H, 6,47; N, 8,62.

Приклад 59

5-{5-[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-індолбіс(соляна кислота)

Приклад 59A

(ендо)-3-(6-Хлорпіридин-3-ілокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан

До розчину продукту прикладу 9A (253мг, 1,0ммоль) у безводному 1,2-дихлоретані (Aldrich, 10мл) додають 1-хлоретилкарбонохлоридат (Aldrich, 286мг, 2,0ммоль). Цю суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Потім її концентрують, залишок розбавляють за допомогою 5мл метанолу. Розчин перемішують при температурі 65°C протягом 1 години і потім концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, об. 90:10:2, $R_f=0,1$), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (180мг, вихід 75%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,03-2,62 (м, 8H), 4,01-4,44 (м, 2H), 4,75-4,82 (м, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,44 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 8,03-8,13 (м, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 241 (M+H) $^+$, 239 (M+H) $^+$.

Приклад 59B

5-{5-[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-індол

Продукт прикладу 59A (180мг, 0,75ммоль) уводять у взаємодію з 1H-індол-5-ілбороновою кислотою (160мг, 1,0ммоль) згідно зі способом прикладу 9B. одержуючи зазначену в заголовку сполуку (120мг, вихід 50,1%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,77-1,94 (м, 2H), 1,96-2,07 (м, 2H), 2,07-2,30 (м, 4H), 3,46-3,59 (м, 2H), 4,73 (т, $J=4,9\text{Гц}$, 1H), 6,51 (д, $J=4,1\text{Гц}$, 1H), 7,26 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,39 (дд, $J=8,8$, 3,1Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,62 (дд, $J=8,5$, 1,7Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 8,03 (д, $J=1,7\text{Гц}$, 1H), 8,17 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 320 (M+H) $^+$.

Приклад 59C

5-{5-[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-індолбіс (соляна кислота)

Продукт прикладу 59B (120мг, 0,38ммоль) обробляють за допомогою HCl (4M розчин у діоксані, 0,2мл, 0,8ммоль) у EtOAc (5,0мл) при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Осаджену тверду речовину відфільтровують і висушують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (130мг, вихід 79,6%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,09-2,26 (м, 2H), 2,28-2,43 (м, 2H), 2,40 -2,59 (м, 4H), 4,02-4,23 (м, 2H), 5,02 (т, $J=4,4\text{Гц}$, 1H), 6,65 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,42 (д, $J=3,4\text{Гц}$, 1H), 7,57-7,71 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,19 (дд, $J=9,1$, 2,7Гц, 1H), 8,29 (д, $J=9,1\text{Гц}$, 1H), 8,44 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 320 (M+H) $^+$.

Аналіз: розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}\cdot 2,00\text{HCl}\cdot 1,18\text{H}_2\text{O}$: С, 58,08; Н, 6,18; N, 10,16; знайдено: С, 57,73; Н, 6,37; N, 9,95.

Приклад 60

(1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-Індол-5-іл)піридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-оксид

3-Хлорпербензойну кислоту (Aldrich, 70-75%, 240мг, 1,0ммоль) додають до розчину продукту прикладу 9B (333мг, 1,0ммоль) у MeOH (10мл). Потім цю суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Розчин безпосередньо очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [Gilson, колонка, Xterra®, 5мкм, 40×100мм, елююючий розчинник, MeCN/ H_2O (0,1M водний розчин бікарбонату амонію, доведений до pH=10 за допомогою гідроксиду амонію) (об. від

10/90 до 75/25, протягом 20хв.), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ-детектор установлений на 250нм]. Фракції з більш низьким часом утримування збирають і концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (130мг, вихід 37,2%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,19-2,42 (м, 4H), 2,45-2,74 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,57-3,70 (м, 2H), 4,72 (т, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 6,52 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,27 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H), 7,64 (дд, $J=8,5$, 1,7Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 8,05 (д, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 8,23(д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 350 (M+H) $^+$.

Приклад 61

(1R,3r,5S,8r)-3-(6-(1H-Індол-5-іл)піридин-3-ілокси)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-оксид

3-Хлорпербензойну кислоту (Aldrich, 70-75%, 240мг, 1,0ммоль) додають до розчину продукту прикладу 9B (333мг, 1,0ммоль) у MeOH (10мл). Потім цю суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Розчин безпосередньо очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [Gilson, колонка, Xterra®, 5мкм, 40×100мм, елююючий розчинник, MeCN/ H_2O (0,1M водний розчин бікарбонату амонію, доведений до pH=10 за допомогою гідроксиду амонію) (об. від 10/90 до 75/25, протягом 20 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ-детектор установлений на 250нм]. Фракції з більш високим часом утримування збирають і концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (110мг, вихід 31,5%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,96-2,07 (м, 2H), 2,19-2,37 (м, 2H), 2,44-2,59 (м, 2H), 3,06 (дт, $J=15,3$, 4,2Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,47-3,59 (м, 2H), 4,71-4,81 (м, 1H), 6,52 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 7,27 (д, $J=3,4\text{Гц}$, 1H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,64 (дд, $J=8,5$, 1,7Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 8,05 (д, $J=1,7\text{Гц}$, 1H), 8,24 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 350 (M+H) $^+$.

Приклад 62

4-{5-[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1H-індолтрифторацетат

Продукт прикладу 59A (120мг, 0,50ммоль) уводять у взаємодію з 1H-індол-4-ілбороновою кислотою (Frontier, 121мг, 0,75ммоль), згідно зі способом прикладу 9B. Сиру суміш очищають за допомогою препаративної ВЕРХ [Gilson, колонка, Xterra®, 5мкм, 40×100мм, елююючий розчинник, MeCN/ H_2O , що містить об. 0,1% ТФОК (від 90% до 10% протягом 25 хвилин), об'ємна швидкість потоку 40мл/хв., УФ-детектор установлений на 254нм]. Фракції, що містять бажаний продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску і залишок перемішують у суміші діетиловий ефір/етанол (об. 10/1, 5мл) при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (80мг, вихід 29,2%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,06-2,24 (м, 2H), 2,25-2,60 (м, 6H), 4,00-4,33 (м, 2H), 4,90-5,02 (м, 1H), 6,72 (дд, $J=3,39$, 1,02Гц, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,43 (д, $J=3,05\text{Гц}$, 1H), 7,58 (дт, $J=7,80$, 1,02Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,99$, 2,88Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,82\text{Гц}$, 1H), 8,46 (д, $J=2,71\text{Гц}$, 1H) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 320 (M+H) $^+$.

Аналіз: розрахований для $C_{20}H_{21}N_3O \cdot 2,00$
 $CF_3CO_2H \cdot 0,50 H_2O$: С, 51,80; Н, 4,35; N, 7,55;
 знайдено: С, 51,84; Н, 4,28; N, 7,30.

Приклад 63

5-{5-[(екзо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індолбіс (соляна кислота)

Приклад 63А

(екзо)-3-(6-Хлорпіридин-3-ілокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан

До розчину продукту прикладу 11А (2,52г, 9,97ммоль) у безводному 1,2-дихлоретані (25мл) додають 1-хлоретилкарбонохлоридат (5,54мл, 49,9ммоль). Цю суміш потім нагрівають при температурі 100°C протягом 50 годин. Потім її охолоджують до температури навколишнього середовища, додають 25мл MeOH. Суміш потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Цю суміш концентрують і сирий продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі ($CH_2Cl_2:MeOH:NH_3 \cdot H_2O$, об. 90:10:2, $R_f=0,15$), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (180мг, вихід 75%).

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,56-1,71 (м, 2Н), 1,74-1,94 (м, 4Н), 2,01-2,26 (м, 2Н), 3,46-3,73 (м, 2Н), 4,58-4,76 (м, 1Н), 7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,43 (дд, $J=8,8$, 3,0Гц, 1Н), 8,01 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Приклад 63В

5-{5-[(екзо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індол

Продукт прикладу 63А (0,24г, 1,0ммоль) вводять у взаємодію з 1Н-індол-5-ілбороновою кислотою (Frontier, 0,241г, 1,50ммоль), згідно зі способом прикладу 9В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,25г, вихід 79%).

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,69-1,83 (м, 2Н), 1,86-1,99 (м, 4Н), 2,18-2,32 (м, 2Н), 3,67-3,87 (м, 2Н), 4,69-4,82 (м, 1Н), 6,52 (д, $J=2,37$ Гц, 1Н), 7,27 (д, $J=3,05$ Гц, 1Н), 7,45 (дт, $J=8,48$, 0,85Гц, 1Н), 7,49 (дд, $J=8,82$, 3,05Гц, 2Н), 7,62 (дд, $J=8,48$, 1,70Гц, 2Н), 7,76 (д, $J=8,14$ Гц, 2Н), 8,03 (д, $J=1,36$ Гц, 2Н), 8,22 (д, $J=2,37$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 320 (M+H)⁺.

Приклад 63С

5-{5-[(екзо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-індолбіс (соляна кислота)

Продукт прикладу 63В (0,25г, 0,79ммоль) обробляють за допомогою HCl (Aldrich, 4М розчин у діоксані, 0,5мл, 2,0ммоль) у суміші EtOAc/EtOH (об. 10/1, 10мл). Осаджену тверду речовину відфільтровують і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,20г, вихід 64,9%).

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,94-2,13 (м, 2Н), 2,12-2,35 (м, 4Н), 2,42-2,68 (м, 2Н), 4,09-4,37 (м, 2Н), 5,05-5,28 (м, 1Н), 6,67 (д, $J=3,39$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=3,05$ Гц, 1Н), 7,57-7,72 (м, 2Н), 8,16 (с, 1Н), 8,27-8,39 (м, 2Н), 8,52 (д, $J=2,37$ Гц, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 320 (M+H)⁺.

Аналіз: розрахований для $C_{20}H_{21}N_3O \cdot 2,00$
 $HCl \cdot 0,90 H_2O$: С, 58,80; Н, 6,12; N, 10,29;

знайдено: С, 58,50; Н, 5,86; N, 10,08.

Приклад 64

5-{5-[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}індолін-2-он

Продукт прикладу 59А (119мг, 0,50ммоль) вводять у взаємодію з продуктом прикладу 58А (194мг, 0,75ммоль) згідно зі способом прикладу 9В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (150мг, вихід 89,0%).

1H ЯМР (300МГц, $DMCO-d_6$) δ 1,86-2,42 (м, 8Н), 3,54 (с, 2Н), 3,89-4,06 (м, 2Н), 4,83 (т, $J=4,07$ Гц, 1Н), 6,88 (д, $J=7,80$ Гц, 1Н), 7,47 (дд, $J=8,82$, 3,05Гц, 1Н), 7,78-7,94 (м, 3Н), 8,32 (д, $J=2,71$ Гц, 1Н), 10,50 (с, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 336 (M+H)⁺.

Приклад 65

5-{5-[(ендо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Продукт прикладу 59А (200мг, 0,80ммоль) вводять у взаємодію з продуктом прикладу 47А (183мг, 0,75ммоль) згідно зі способом прикладу 9В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (80мг, вихід 49,9%).

1H ЯМР (300МГц, $DMCO-d_6$) δ 1,89-2,16 (м, 4Н), 2,17-2,40 (м, 4Н), 3,78-4,26 (м, 2Н), 4,86 (т, $J=4,24$ Гц, 1Н), 6,51 (дд, $J=3,39$, 1,70Гц, 1Н), 7,46-7,58 (м, 2Н), 7,97 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 8,39 (д, $J=2,71$ Гц, 1Н), 8,52 (д, $J=2,03$ Гц, 1Н), 8,88 (д, $J=2,03$ Гц, 1Н), 11,70 (с, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 321 (M+H)⁺.

Приклад 66

5-{5-[(екзо)-8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси]піридин-2-іл}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Продукт прикладу 63А (200мг, 0,80ммоль) вводять у взаємодію з продуктом прикладу 47А (183мг, 0,75ммоль) згідно зі способом прикладу 9В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (120мг, вихід 74,9%).

1H ЯМР (300МГц, $DMCO-d_6$) δ 1,82-2,18 (м, 6Н), 2,18-2,40 (м, 2Н), 3,91-4,30 (м, 2Н), 4,71-5,30 (м, 1Н), 6,51 (дд, $J=3,39$, 1,70Гц, 1Н), 7,47-7,55 (м, 1Н), 7,61 (дд, $J=8,82$, 3,05Гц, 1Н), 7,94 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 8,42 (д, $J=2,71$ Гц, 1Н), 8,52 (д, $J=2,03$ Гц, 1Н), 8,88 (д, $J=2,03$ Гц, 1Н), 11,71 (с, 1Н) м.ч.;

MS (DCI/ NH_3), m/z: 321 (M+H)⁺.

Композиції відповідно до даного винаходу

Даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Композиції, що містять сполуки відповідно до даного винаходу, одержують разом з одним або більше нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями. Фармацевтичні композиції можна готувати для перорального введення, у твердій або рідкій формі, для парентеральної ін'єкції або для ректального введення.

Термін «фармацевтично прийнятний носій», як використовується в даному контексті, означає нетоксичний, інертний, твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, інкапсулюючу речовину або допоміжну для одержання готової лікарської форми речовину будь-якого типу. Деякими прикладами речовин, що можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, є цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлоза і її похідні, такі як натрій-

карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза й ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; масло какао і воски для супозиторіїв; масла, такі як арахісове масло, бавовняна олія, соняшникова олія, кунжутна олія, маслинова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; забуферювальні агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінова кислота; непірогенна вода; ізотонічний насичений сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт, і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні змащувальні засоби, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, антиадгезиви, агенти для покриття, підсолоджувачі, ароматизатори й віддушки, консерванти й антиоксиданти також можуть бути присутніми у композиції, відповідно до висновку кваліфікованого фахівця в галузі фармацевтики.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можна вводити людям і іншим ссавцям перорально, ректально, парентерально, інтрацистерально, інтравагінально, інтраперитонеально, локально (у вигляді порошків, мазей або крапель), букально або у вигляді перорального або назального спрею. Термін «парентерально», як використовується в даному контексті, належить до способів введення, включаючи внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтраперитонеальну, інтрастернальну, підшкірну, внутрішньосуглобову ін'єкцію і інфузію.

Фармацевтичні композиції для парентеральної ін'єкції включають фармацевтично прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, і стерильні порошки для реконструкції до стерильних ін'єктованих розчинів або дисперсій. Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або ексципієнтів включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і т.п., і їхні придатні суміші), рослинні олії (такі як маслинова олія), і складні органічні ефіри для ін'єкцій, такі як етил олеат, або їхні придатні суміші. Придатну текучість композиції можна зберігати, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримування необхідного розміру частинок, у випадку дисперсій, і шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

Ці композиції також можуть містити допоміжні засоби, такі як консерванти, змочувачі, емульгатори і диспергатори. Запобігання впливу мікроорганізмів можна забезпечувати за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, як, наприклад, парабени, хлорбутанол, фенол, сорбінова кислота і т.п. Також може бути бажаним включення ізотонічних агентів, наприклад, цукри, хлорид натрію і т.п. Пролонгованої абсорбції ін'єктованої фармацевтичної форми можна досягати шляхом використання агентів, що сповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарат алюмінію і желатин.

У деяких випадках для того, щоб пролонгувати вплив лікарського засобу, часто бажано сповільнювати абсорбцію лікарського засобу з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна дося-

гати шляхом використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини з поганою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції лікарського засобу може залежати від його швидкості розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристала і кристалічної форми. Альтернативно, парентерально лікарську форму, що вводиться, можна вводити, розчиняючи або суспендуючи лікарський засіб у масляному ексципієнті.

Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксєтиленсорбітові і сорбітанові складні ефіри, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар, трагакант і їхні суміші.

Якщо бажано, і для більш ефективного розподілу, сполуки відповідно до даного винаходу можна включати в системи з уповільненим вивільненням або системи цілеспрямованої доставки, такі як полімерні матриці, ліпосоми і мікросфери. Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через утримуючий бактерії фільтр або шляхом введення стерилізуючих агентів у формі стерильних твердих композицій, що можуть бути розчинені, безпосередньо перед використанням, у стерильній воді або якому-небудь іншому стерильному середовищі для ін'єкції.

Ін'єктовані депо-форми одержують шляхом створення мікроінкапсульованих матриць лікарського засобу в біорозкладаних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. У залежності від співвідношення лікарського засобу до полімеру і природи окремого використовуваного полімеру, швидкість вивільнення лікарського засобу можна контролювати. Приклади інших біорозкладаних полімерів включають складні полі(ортоєфіри) і полі(ангідриди). Ін'єктовані готові лікарські депо-форми також одержують шляхом уловлювання лікарського засобу в ліпосомах або мікроемульсіях, що сумісні з тканинами організму.

Готові лікарські форми для ін'єкції можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрації через утримуючий бактерії фільтр або шляхом введення стерилізуючих агентів у формі стерильних твердих композицій, що можуть бути розчинені або дисперговані в стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкції безпосередньо перед використанням.

Готові лікарські препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій, можна одержувати відповідно до відомого рівня техніки, використовуючи придатні диспергатори або змочувачі і суспендуючі агенти. Стерильний лікарський препарат для ін'єкції також може бути у вигляді стерильного ін'єктованого розчину, суспензії або емульсії в нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такому як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних ексципієнтів і розчинників, які можна використовувати, знаходяться вода, розчин Рінгера, фармакопея США, і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла звичайно використовують як розчинювальні або суспендуючі середовища. Для цієї мети можна використовувати будь-яку позбавлене смаку нелетке

масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, використовують у ін'єктованих препаратах.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах одна або більше сполук відповідно до даного винаходу змішана щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат і/або з а) наповнювачами або розпушувачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і саліцилова кислота; б) зв'язувальними речовинами, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і гуміарабік; в) зволожувачами, такими як гліцерин; г) дезінтегруючими агентами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або манчковий крохмаль, альгінатова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; е) агентами, що сповільнюють розчинення, такими як парафін; ф) прискорювачами абсорбції, такими як четвертинні амонієві сполуки; г) змочувачами, такими як цетиловий спирт і моностеарат гліцерину; h) абсорбентами, такими як глини каолін і бентоніт; і i) змащувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, і їхні суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарська форма також може містити забуферювальні агенти.

Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як наповнювачі у заповнюваних м'яких і твердих желатинових капсулах, використовуючи лактозу або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі.

Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул, можна одержувати з покриттями й оболонками, такими як ентросолубільне покриття, і інші покриття, добре відомі в галузі технології приготування лікарських засобів. Ці форми можуть необов'язково містити опалесцюючі компоненти і також можуть бути такого складу, що вони вивільняють пролонгованим чином активний(і) інгредієнт(и) або, переважно, у певній частині шлунково-кишкового тракту. Приклади речовин, придатних для сповільнюючого вивільнення активного агента, можуть включати полімери і воски.

Композиціями для ректального або вагінального введення переважно є супозиторії, які можна одержувати шляхом змішування сполук відповідно до даного винаходу з придатними не викликаючими подразнення носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторію, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла, і тому розплавляються в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняють активну сполуку.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно використовувані в даній галузі, такі як,

наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутил енгліколь, диметилформамід, масла (особливо, бавовняна олія, арахісове масло, кукурудзяна олія, олія з проростків, маслинова олія, рицинова олія і кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі і сорбітанові складні ефіри жирних кислот, і їхні суміші.

Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції також можуть включати допоміжні речовини, такі як змочувачі, емульгатори і суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори й віддушки.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки відповідно до даного винаходу включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, засоби для інгаляції або пластири. Бажану сполуку відповідно до даного винаходу змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами, як може бути необхідно. Очна готова лікарська форма, вушні краплі, очні мазі, порошки і розчини, також розглядаються як такі, що входять в рамки даного винаходу.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, на додаток до активної сполуки відповідно до даного винаходу, тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку, або їхні суміші.

Порошки і спреї можуть містити, на додаток до сполук відповідно до даного винаходу, лактозу, тальк, кремнієву кислоту, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок, або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можна вводити у формі ліпосом. Як відомо в рівні техніки, ліпосоми звичайно походять від фосфоліпідів або інших ліпідних речовин. Ліпосоми утворені моно- або мультиламелярними гідратованими рідкими кристалами, які дисперговані у водному середовищі. Можна використовувати будь-який нетоксичний, фізіологічно прийнятний і який метаболізується ліпід, здатний утворювати ліпосоми. Композиції згідно із даним винаходом у формі ліпосом можуть містити, на додаток до сполук відповідно до даного винаходу, стабілізатори, консерванти і т.п. Переважними ліпідами є природні і синтетичні фосфоліпіди і фосфатидилхоліни (лецитини), використовувані окремо або спільно.

Способи утворення ліпосом відомі в даній галузі. Див., наприклад, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, том XIV, Academic Press, Нью-Йорк, N.Y., (1976), с.33 і наступні.

Лікарські форми для місцевого введення сполуки відповідно до даного винаходу включають порошки, спреї, мазі і засоби для інгаляції. Активну сполуку змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами.

ми. Офтальмічні готові лікарські форми, очні мазі, порошки і розчини також розглядаються як такі, що входять в рамки даного винаходу. Також особливо придатні водні рідкі композиції відповідно до даного винаходу.

Сполуки відповідно до даного винаходу можна використовувати у формі фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів або амідів, які походять від неорганічних або органічних кислот. Термін «фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри й амід», як використовується в даному контексті, включає солі, цвітер-іони, складні ефіри й амідні сполук формули (I), які є, у рамках медичної оцінки з погляду здоров'я, придатними для використання в контакт з тканинами людей і нижчих тварин, без надмірної токсичності, подразнення, алергійної відповіді і т.п., і розмірні до прийнятного співвідношення користь/ризик, і ефективні для їх призначеного застосування.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» належить до таких солей, які є, у рамках медичної оцінки з погляду здоров'я, придатними для використання в контакт з тканинами людей і нижчих тварин, без надмірної токсичності, подразнення, алергійної відповіді і т.п., і розмірні до прийнятного співвідношення користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в рівні техніки. Ці солі можна одержувати *in situ* під час кінцевого виділення й очищення сполук відповідно до даного винаходу або окремо, шляхом взаємодії функції вільної основи з придатною органічною кислотою.

Типові адитивні солі кислот включають, але не обмежуючи цим, ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензол сульфат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, фумарат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаоат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксинтансульфонат (ізетіонат), лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тарtrat, тіоціанат, фосфат, глутамат, бікарбонат, п-толуолсульфонат і ундеканат.

Також, групи, які містять основний азот, можна кватернізувати за допомогою таких агентів, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, -броміди і -йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфати; галогеніди з довгим ланцюгом, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди і -йодиди; арилалкілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилброміди, і інші. У такий спосіб одержують розчинні або дисперговані в воді або маслі продукти.

Приклади кислот, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот, включають такі неорганічні кислоти, як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, і такі органічні кислоти, як щавлева кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота і лимонна кислота.

Адитивні солі основ можна одержувати *in situ* під час кінцевого виділення й очищення сполук відповідно до даного винаходу, шляхом введення

у взаємодію залишку, який містить карбонову кислоту, з придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного катіона металу, або з аміаком або органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуючи цим, катіони лужних металів або лужноземельних металів, як наприклад солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію й алюмінію, і т.п., і нетоксичні катіони четвертинного амонію й аміну, включаючи амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, діетиламін, етиламін і т.п. Інші типові органічні аміни, придатні для утворення адитивних солей основ, включають етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперидин і піперазин.

Термін «фармацевтично прийнятний складний ефір», як використовується в даному контексті, належить до складних ефірів сполук відповідно до даного винаходу, що гідролізуються *in vivo* і включають такі, які без складностей розпадаються в організмі людини, залишаючи вихідну сполуку або її сіль. Приклади фармацевтично прийнятних нетоксичних складних ефірів відповідно до даного винаходу, включають складні C₁-C₆-алкілові ефіри і складні C₅-C₇-циклоалкілові ефіри, хоча переважні складні C₁-C₄-алкілові ефіри. Складні ефіри сполук формули (I) можна одержувати відповідно до стандартних способів. Фармацевтично прийнятні складні ефіри можуть бути приєднані до гідроксильних груп шляхом введення у взаємодію сполуки, яка містить гідроксильну групу, з кислотою й алкілкарбоною кислотою, такою як оцтова кислота, або з кислотою й арилкарбоною кислотою, такою як бензойна кислота. У випадку сполук, що містять карбоксильні групи, фармацевтично прийнятні складні ефіри одержують зі сполук, що містять карбоксильні групи, шляхом введення у взаємодію сполуки з основою, такою як триетиламін, і алкілгалогенідом, алкілтрифилатом, наприклад, з метилйодидом, бензилйодидом, циклопентилйодидом. Їх також можна одержувати шляхом введення у взаємодію сполуки з кислотою, такою як соляна кислота й алкілкарбонова кислота, така як оцтова кислота, або з кислотою й арилкарбоною кислотою, такою як бензойна кислота.

Термін «фармацевтично прийнятний амід», як використовується в даному контексті, належить до нетоксичних амідів відповідно до даного винаходу, що походить від аміаку, первинних C₁-C₆-алкіламінів і вторинних C₁-C₆-діалкіламінів. У випадку вторинних амінів, амін також може бути у формі 5-6-членного гетероциклу, що містить один атом азоту. Переважні аміді, які походять від аміаку, первинні C₁-C₃-алкіламіди і вторинні C₁-C₂-діалкіламіди. Амідні сполук формули (I) можна одержувати відповідно до стандартних способів. Фармацевтично прийнятні амідні можна одержувати зі сполук, що містять первинні або вторинні аміногрупи, шляхом введення у взаємодію сполуки, що містить аміногрупу, з алкілангідридом, арилангідридом, ацилгалогенідом або ароилгалогенідом. У випадку сполук, що містять карбоксильні групи, фармацевтично прийнятні складні ефіри одержують зі сполук, що містять карбоксильні групи, шля-

хом введення у взаємодію сполуки з основою, такою як триетиламін, дегідратуючий агент, такий як дициклогексилкарбодіімід або карбонілдіімідазол, і алкіламін, діалкіламін, наприклад, метиламін, діетиламін, піперидин. Їх також можна одержувати шляхом введення у взаємодію сполуки з кислотою, такою як сірчана кислота, і алкілкарбоною кислотою, такою як оцтова кислота, або з кислотою й арилкарбоною кислотою, такою як бензойна кислота, у дегідратуючих умовах, як з додаванням молекулярних сит. Композиція може містити сполуку відповідно до даного винаходу у формі фармацевтично прийнятних проліків.

Термін «фармацевтично прийнятні проліки» або «проліки», як використовується в даному контексті, належить до таких пролікарських сполук відповідно до даного винаходу, які є, у рамках медичної оцінки з погляду здоров'я, придатними для використання в контакт з тканинами людей і нижчих тварин, без надмірної токсичності, подразнення, алергійної відповіді і т.п., і розмірні до прийнятного співвідношення користь/ризик, і ефективні для їх призначеного застосування. Проліки відповідно до даного винаходу можуть бути без складності перетворені *in vivo* у вихідну сполуку формули (I), наприклад, шляхом гідролізу в крові. Вичерпна дискусія представлена T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, том 14, A.C.S. Symposium Series і Edward B. Roche, ред., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

У даному винаході розглядаються фармацевтично активні сполуки або хімічно синтезовані або одержувані шляхом *in vivo* біоперетворення в сполуки формули (I).

Визначення біологічної активності

Для визначення ефективності типових сполук відповідно до даного винаходу, як $\alpha 7$ -nAChR, сполуки відповідно до даного винаходу оцінювали відповідно до тесту на зв'язування [3 H]-DPPB або [3 H]-метилликаонітину (MLA) (в обох тестах визначають $\alpha 7$ -NNR-зв'язування) і приймаючи до уваги тест на зв'язування [3 H]-цитизину (визначення взаємодій $\alpha 4\beta 2$), які здійснювали, як описано нижче.

Зв'язування [3 H]-цитизину

Умови зв'язування модифікували зі способів, описаних Pabreza L.A., Dhawan S., Kellar K.J., [3 H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, *Mol. Pharm.*, 39: 9-12, 1991. Мембранозбагачені фракції з головного мозку щурів без мозочка (ABS Inc., Wilmington, DE) повільно розморожували при температурі 4°C, промивали і повторно суспендували в 30 об'ємах BSS-Tris-буфера (120mM NaCl/5mM KCl/2mM CaCl₂/2mM MgCl₂/50mM Tris-Cl, pH=7,4, температура 4°C). Зразки, що містять 100-200мкг білка і 0,75нМ [3 H]-цитизину (30K/ммоль; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) інкубували в кінцевому об'ємі, який дорівнював 500мкл, протягом 75хв. при температурі 4°C. Сім концентрацій log-розведення кожної сполуки тестували в двох повтореннях. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10мкМ (-)-нікотину. Продукт зі зв'язаною радіоак-

тивністю виділяли шляхом вакуумної фільтрації при використанні попередньо зволжених скловолкнистих фільтрувальних пластин (Millipore, Bedford, MA), використовуючи 96-ямковий апарат для фільтрації (Packard Instruments, Meriden, CT) і потім швидко промивали за допомогою 2мл охолодженого льодом BSS-буфера (120mM NaCl/5mM KCl/2mM CaCl₂/2mM MgCl₂). Сцинтиляційний коктейль Packard MicroScint-20[®] (40мкл) додавали в кожну ямку і радіоактивність визначали, використовуючи вимірювальний прилад Packard TopCount[®]. Значення IC₅₀ визначали шляхом нелінійної регресії за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel[®]. Значення K_i розраховували зі значень IC₅₀, використовуючи рівняння Cheng-Prusoff, де $K_i = IC_{50}/(1 + [ліганд]/K_D)$.

Зв'язування [3 H]-металл ікаконітину (MLA)

Умови зв'язування подібні до таких для зв'язування [3 H]-цитизину. Мембранозбагачені фракції з головного мозку щурів без мозочка (ABS Inc., Wilmington, DE) повільно розморожували при температурі 4°C, промивали і повторно суспендували в 30 об'ємах BSS-Tris-буфера (120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂, 2mM MgCl₂ і 50mM Tris-Cl, pH=7,4, температура 22°C). Зразки, що містять 100-200мкг білка, 5нМ [3 H]-MLA (25K/ммоль; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) і 0,1% бичачого сироваткового альбуміну (BSA, Millipore, Bedford, MA), інкубували в кінцевому об'ємі, який дорівнював 500мкл, протягом 60 хвилин при температурі 22°C. Сім концентрацій log-розведення кожної сполуки тестували в двох повтореннях. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10мкМ MLA. Продукт зі зв'язаною радіоактивністю виділяли шляхом вакуумної фільтрації при використанні попередньо зволжених скловолкнистих фільтрувальних пластин з 2% BSA, використовуючи 96-ямковий апарат для фільтрації (Packard Instruments, Meriden, CT) і потім швидко промивали за допомогою 2мл охолодженого льодом BSS-буфера. Сцинтиляційний коктейль Packard MicroScint-20[®] (40мкл) додавали в кожну ямку і радіоактивність визначали, використовуючи вимірювальний прилад Packard TopCount[®]. Значення IC₅₀ визначали шляхом нелінійної регресії за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel[®]. Значення K_i розраховували зі значень IC₅₀, використовуючи рівняння Cheng-Prusoff, де $K_i = IC_{50}/(1 + [ліганд]/K_D)$.

Зв'язування [3 H]-DPPB

Зв'язування [3 H]-DPPB, [3 H]-(S,S)-2,2-диметил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніабіцикло[2.2.1]гептаніюдида, з підтипом $\alpha 7$ -nAChR, визначали, використовуючи мембранозбагачені фракції з головного мозку щурів без мозочка або кори головного мозку людини (ABS Inc., Wilmington, DE). Осади після центрифугування розморожували при температурі 4°C, промивали і повторно суспендували за допомогою Polytron при параметрі 7 у 30 об'ємах BSS-Tris-буфера (120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂, 2mM MgCl₂ і 50mM Tris-Cl, pH=7,4, температура 4°C). Сім концентрацій log-розведення тестованих сполук, що містять 100-200мкг білка і 0,5нМ [3 H]-DPPB (62,8K/ммоль; R46V, Abbott Labs) інкубували в кінцевому об'ємі,

який дорівнював 500мкл, протягом 75 хвилин при температурі 4°C, у двох повтореннях. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10мкМ метиллікаконітину. Продукт зі зв'язаною радіоактивністю збирали на планшетах для збпрання клітин FB Millipore MultiScreen®, попередньо змочених за допомогою 0,3% PEI, використовуючи харвестер клітин Packard, промивали за допомогою 2,5мл охолодженого льодом буфера, і радіоактивність визначали, використовуючи бета-лічильник Packard TopCount Microplate. Значення IC₅₀ визначали шляхом нелінійної регресії за допомогою програмного забезпечення Microsoft® Excel або Assay Explorer. Значення K_i розраховували зі значень IC₅₀, використовуючи рівняння Cheng-Prusoff, де $K_i = IC_{50/1} + [ліганд]/K_D$. [³H]-DPPB одержували відповідно до способів одержання, описаних нижче.

Одержання [метил-³H]-2,2-диметил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніабіцикло[2.2.1]гептаніодиду

[Метил-³H]-2,2-диметил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніабіцикло[2.2.1]гептаніодид, використовуваний у випадку вищевказаного тесту на зв'язування [³H]-DPPB, одержували відповідно до наступних методик.

Стадія 1: одержання трет-бутил-(S,S)-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Триетиламін (20мл) додають до суспензії трет-бутил-(S,S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (3,43г, 17,3ммоль, Aldrich Chemical Company) і 3-хлор-6-фенілпіридазину (3,30г, 17,3ммоль, Aldrich Chemical Company) у толуолі (50мл) і суміш нагрівають в атмосфері азоту при температурі 100°C протягом 7 днів. Цю суміш темного кольору охолоджують до кімнатної температури й отриманий осад виділяють шляхом фільтрації, промивають толуолом (15мл) і висушують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3,00г). Фільтрат концентрують і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержуючи додатковий продукт (0,41г, загальний вихід 3,41г, 56%).

MS (DCI/NH₃), m/z: 353 (M+H)⁺.

Стадія 2: одержання (S,S)-2-метил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептани

Продукт, отриманий на стадії 1 (3,41г, 9,7ммоль), розчиняють у мурашиній кислоті (20мл) і обробляють формаліном (37% мас, 1,0г, 12,3ммоль). Суміш нагрівають при температурі 100°C протягом 1 години і розчин коричневого кольору охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH (95:5:1), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,50г, вихід 96%).

MS (DCI/NH₃), m/z: 267 (M+H)⁺.

Стадія 3: одержання [³H]-(S,S)-2,2-диметил-5-(6-фенілпіридазин-3-іл)-5-аза-2-азоніабіцикло[2.2.1]гептаніодиду ([³H]-DPPB)

[³H]-Метилйодид у толуолі (250мКи в 0,1мл, 85 Кі/ммоль, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) об'єднують з розчином продукту, отриманого на стадії 2, у дихлорметані (0,788мг, 2,96ммоль у 0,45мл). Пробірку закривають і суміш залишають для взаємодії протягом ночі при кімнатній температурі. Додають метанол і розчинники випарюють, одержуючи 42мКи. Продукт розчиняють у метанолі для очищення за допомогою ВЕРХ.

Стадія 4: Очищення за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)

Приблизно 7мКи [³H]-DPPB випарюють досуха і залишок розчиняють у загальній кількості, приблизно 4,5мл, суміші ацетонітрил:вода:ТФОК (15:85:0,1). Приблизно 0,9мл на інжекцію вводять у колонку Phenomenex Luna C 18(2) (5 мікрон, 250мм×4,6мм, внутрішній діаметр), використовуючи систему ВЕРХ Agilent. [³H]-DPPB елюють за допомогою градієнта рухомої фази від 10% В до 20% В протягом 20 хвилин, де рухома фаза А=0,1% трифтороцтової кислоти у воді і рухомій фазі В=0,1% трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі, при об'ємній швидкості потоку приблизно 1мл/хв. Детектування піка і хроматограми одержують за допомогою УФ-детектора Agilent зі змінюваною довжиною хвилі, встановленого на довжину хвилі 275нм. Фракції, які містять [³H]-DPPB, збирають протягом приблизно 14 хвилин, використовуючи колектор фракцій Agilent. Фракції об'єднують і розчинники випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у етанолі міцності 200 (2мл), одержуючи 0,7мКи.

Стадія 5: Визначення чистоти і питомої активності

[³H]-DPPB аналізували, використовуючи систему ВЕРХ серії 1100 Agilent, яка складається з насоса для чотириккомпонентних сумішей, автоматичного аплікатора зразків і УФ-детектора з діодною матрицею. Детектор радіоактивності Packard Radiomatic A 500 з'єднували із системою ВЕРХ. Для радіодетектування використовували проточну кювету ємністю 500мл і в співвідношенні 3:1 сцинтиляційний коктейль Ultima-Flo M до рухомої фази ВЕРХ. Аналізи проводили з використанням колонки Phenomenex Luna C 18(2) (5 мікрон, 250мм×4,6мм, внутрішній діаметр). Рухома фаза складалася з градієнта, що починається з 10% В і зростає до 20% В протягом 20 хвилин, з наступним зростанням до 90% В протягом 1 хвилини і утримуванням при 90% В протягом 9 хвилин, де рухома фаза А=0,1% трифтороцтової кислоти у воді і рухома фаза В=0,1% трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Об'ємна швидкість потоку складала приблизно 1мл/хв. і УФ-детектування здійснювали при 275нм.

Знайдено, що радіохімічна чистота [³H]-DPPB складала >98%. Питома активність була визначена дорівнюючою 62,78 Кі/ммоль за допомогою мас-спектроскопії.

Сполуки відповідно до даного винаходу мають значення K_i від 1 наномоль до приблизно 10 мікромоль, коли тестували шляхом аналізу у випадку [³H]-MLA, причому багато які мають значення K_i менше ніж 1 мікромоль. Значення відносно зв'язування [³H]-цитизину у випадку сполук відповідно

до даного винаходу знаходяться в діапазоні від приблизно 1 наномоль щонайменше до 100 мікромоль. Альтернативно, значення K_i як вимірне шляхом аналізу у випадку [3H]-DPPВ можна використовувати замість K_{iMLA} .

Способи відповідно до даного винаходу

Сполуки і композиції відповідно до даного винаходу придатні для модулювання ефектів nAChR і, більш конкретно, $\alpha 7$ -nAChR. Особливо, сполуки і композиції відповідно до даного винаходу можна застосовувати для лікування і попередження порушень, які модулюються $\alpha 7$ -nAChR. Звичайно такі порушення можуть бути зменшені по інтенсивності шляхом селективного модулювання $\alpha 7$ -nAChR у ссавця, переважно, шляхом введення сполуки або композиції відповідно до даного винаходу, або окремо або в комбінації з іншим активним агентом, наприклад, як частина лікувальної схеми. Також, деякі сполуки відповідно до даного винаходу володіють афінністю до $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, на додаток до $\alpha 7$ -nAChR, і припускають, що селективні сполуки з подвійними афінностями до обох підтипів рецептора також мають корисні ефекти.

Сполуки відповідно до даного винаходу, включаючи, але не обмежуючи цим, зазначені в прикладах, мають афінність до nAChR, і, більш конкретно, до $\alpha 7$ -nAChR. У вигляді $\alpha 7$ -nAChR-лігандів сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути придатні для лікування і попередження ряду опосередковуваних $\alpha 7$ -nAChR захворювань або станів.

Наприклад, показано, що $\alpha 7$ -nAChR відіграють важливу роль у посиленні когнітивної функції, включаючи аспекти навчання, пам'яті й уваги (Levin E.D., J. Neurobiol., 53: 633-640, 2002). Як такі, $\alpha 7$ -ліганди придатні для лікування когнітивних порушень, включаючи, наприклад, порушення відносно дефіциту уваги, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги (ADHD), хворобу Альцгеймера (AD), легке когнітивне ушкодження, старечу деменцію, деменцію при СНІД, хворобу Піка, деменцію, асоційовану з тільцями Леві, і деменцію, асоційовану із синдромом Дауна, а також когнітивні дефіцити, асоційовані із шизофренією.

Крім того, показано, що nAChR, що містять $\alpha 7$, беруть активну участь у нейрозахисних ефектах нікотину, як in vitro (Jonnala R.B. and Buccafusco J.J., J. Neurosci. Res., 66: 565-572, 2001), так і in vivo (Shimohama S. et. al., Brain Res., 779: 359-363, 1998). Більш конкретно, нейродегенерація лежить в основі деяких прогресуючих CNS-порушень, включаючи, але не обмежуючи цим, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Хантінгтона, деменцію з тільцями Леві, а також погіршену CNS-функцію, що виникає від травматичного ушкодження головного мозку. Наприклад, мають на увазі, що погіршена функція $\alpha 7$ -nAChR за рахунок β -амілоїдних пептидів, пов'язана з хворобою Альцгеймера, є ключовим фактором у розвитку когнітивних дефіцитів, асоційованих із захворюванням (Liu Q.-S., Kawai H., Berg D.K., PNAS, 98: 4734-4739, 2001). Показано, що активування $\alpha 7$ -nAChR приводить до блокування цієї нейротоксичності (Kihara T. et. al., J. Biol. Chem., 276: 13541-13546, 2001). Як такі, селе-

ктивні ліганди, що підсилюють активність $\alpha 7$, можуть протидіяти дефіцитам у випадку хвороби Альцгеймера й інших нейродегенеративних захворювань.

Шизофренія являє собою комплексне захворювання, яке характеризується аномальностями в сприйнятті, когнітивній здатності й емоціях. Важливим показанням є залучення $\alpha 7$ -nAChR у дане захворювання, включаючи дефіцит цих рецепторів, який визначається, у пацієнтів після смерті (Leonard S., Eur. J. Pharmacol., 393: 237-242, 2000). Дефіцити відносно сенсорного процесингу (ворітний механізм) є одним з ознак шизофренії. Ці дефіцити можуть бути нормалізовані за допомогою нікотинових лігандів, що діють при $\alpha 7$ -nAChR (Adler L.E. et. al., Schizophrenia Bull., 24: 189-202, 1998; Stevens K.E. et. al., Psychopharmacology, 136: 320-327, 1998). Таким чином, $\alpha 7$ -ліганди виявляють здатність відносно лікування шизофренії.

Ангіогенез, процес, який викликається у випадку розвитку нових кровоносних судин, є важливим у корисних системних функціях, таких як загоєння рани, васкуляризація трансплантатів і посилення циркуляції, наприклад, збільшенні циркуляції навколо васкулярної оклюзії. Показано, що неселективні агоністи nAChR, подібні до нікотину, стимулюють ангіогенез (Heeschen C. et. al., Nature Medicine, 7: 833-839, 2001). Показано, що поліпшений ангіогенез викликає активування $\alpha 7$ -nAChR (Heeschen C. et. al., J. Clin. Invest., 110: 527-536, 2002). Отже, ліганди nAChR, які селективні для $\alpha 7$ -підтипу, виявляють поліпшену здатність відносно стимулювання ангіогенезу з поліпшеним профілем побічних ефектів.

Популяція $\alpha 7$ -nAChR у спинному мозку модулює серотонергічну трансмісію, яка пов'язана з ефектами нікотинових сполук, що послаблюють біль, (Cordero-Erausquin M. and Changeux J.-P., PNAS, 98: 2803-2807, 2001). Ліганди $\alpha 7$ -nAChR мають терапевтичний потенціал для лікування болючих станів, включаючи гострий біль, післяопераційний біль, а також стани хронічного болю, включаючи біль при запаленні і невропатичному болю. Крім того, $\alpha 7$ -nAChR експресуються на поверхні первинних макрофагів, які втягнені в запальну відповідь і активування якими $\alpha 7$ -рецептора інгібує вивільнення TNF і інших цитокінів, що викликають запальну відповідь (Wang H. et. al., Nature, 421: 384-388, 2003). Крім того, селективні $\alpha 7$ -ліганди мають здатність відносно лікування станів, що викликають опосередковуваний TNF захворювання, наприклад, ревматоїдний артрит, хвороба Крона, виразковий коліт, запальне захворювання кишечника, відторгнення трансплантованого органа, гостре імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, хронічне імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, септичний шок, токсичний шок, синдром сепсису, депресія і ревматоїдний спонділіт.

Акросомна реакція в спермі ссавців являє собою процес екзоцитозу, важливий для запліднення яйцеклітини спермою. Показано, що активування $\alpha 7$ -nAChR у спермі істотно для акросомної реакції (Son J.-H. and Meizel S., Biol. Reproduct., 68: 1348-

1353, 2003). Отже, селективні $\alpha 7$ -агенти корисні при лікуванні порушень фертильності.

Сполуки відповідно до даного винаходу особливо придатні для лікування і попередження стану або порушення, що впливає на когнітивну функцію, нейродегенерацію і шизофренію.

Когнітивне ушкодження, пов'язане із шизофренією, часто обмежує здатність пацієнтів до нормального функціонування, причому симптом неадекватно лікували за допомогою звичайно доступних терапій, наприклад, лікування атипичним нейролептиком (Rowley M. et. al., J. Med. Chem., 44: 477-501, 2001). Такий когнітивний дефіцит пов'язаний з дисфункцією нікотинової холінергічної системи, особливо, зі зменшеною активністю $\alpha 7$ -рецепторів (Friedman J.I. et. al., Biol. Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Таким чином, активатори $\alpha 7$ -рецепторів можуть забезпечувати придатне лікування для посилення когнітивної функції в шизофренію, яких лікували атипичними нейролептиками. Відповідно, комбінація $\alpha 7$ -nAChR-ліганда й атипичного нейролептику повинна приводити до поліпшеної терапевтичної корисності. Конкретні приклади придатних атипичних нейролептиків включають, але не обмежуючи цим, клозапін, рисперидон, оланзапін, квіетапін, зипразидон, зотепін, ілоперидон і т.п.

Фактичні рівні дозування активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу можна варіювати так, щоб одержувати кількість активної(их) сполуки(ук), яка ефективна для досягнення бажаної терапевтичної відповіді у випадку окремого пацієнта, композицій і шляху введення. Вибраний рівень дозування залежить від активності конкретної сполуки, шляху введення, тяжкості стану, що піддається лікуванню, і стану і попередньої історії хвороби пацієнта, якого лікують. Однак, і це в межах компетентності в даній галузі техніки, виходять з доз сполуки при рівнях нижчих, ніж необхідні для досягнення терапевтичного ефекту, і поступово збільшують дозу до досягнення бажаного ефекту.

Коли використовують вищевказане або інше лікування, терапевтично ефективна кількість однієї зі сполук відповідно до даного винаходу може бути використана в чистій формі або, де такі форми існують, у вигляді фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, амідів або проліків. Альтернативно, сполуку можна вводити у вигляді фармацевтичної композиції, що містить сполуку, яка представляє інтерес, у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. Фраза «терапевтично ефективна кількість» сполуки відповідно до даного винаходу означає достатню кількість сполуки для лікування порушень, при прийнятному співвідношенні користь/ризик, придатному для будь-якого консервативного лікування. Мають на увазі, однак, що загальне добове вживання сполук і композицій відповідно до даного винаходу повинне бути призначено штатним лікарем, у рамках медичної оцінки з погляду здоров'я. Конкретний рівень терапевтично ефективної дози для будь-якого окремого пацієнта залежить від множини факторів, включаючи порушення, що піддають лікуванню, і тяжкість порушення; актив-

ність використовуваної конкретної сполуки; використовувану конкретну композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і діету пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість виділення використовуваної конкретної сполуки; тривалість лікування; лікарські засоби, що застосовуються в комбінації або сполучаються з використовуваною конкретною сполукою; і подібні фактори, добре відомі в медичній практиці. Наприклад, і це в межах компетентності в даній галузі техніки, виходять з доз сполуки при рівнях нижчих, ніж бажаного для досягнення терапевтичного ефекту, і поступово збільшують дозу до досягнення бажаного ефекту.

Загальна добова доза сполук відповідно до даного винаходу, що вводиться людині або нижчій тварині, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,010мг/кг маси тіла до приблизно 1г/кг маси тіла. Більш переважні дози можуть знаходитися в діапазоні від приблизно 0,010мг/кг маси тіла до приблизно 100мг/кг маси тіла. Якщо бажано, ефективну добову дозу можна підрозділяти на багаторазові дози для цілей уведення. Отже, сполуки разової дози можуть містити такі їхні кількості або їхні підмножини, щоб одержати добову дозу.

Сполуки відповідно до даного винаходу є лігандами $\alpha 7$ -nAChR, які модулюють функцію $\alpha 7$ -nAChR шляхом зміни активності рецептора або передачі сигналу. Сполуки можуть бути зворотними агоністами, які інгібують основну активність рецептора, або антагоністами, що цілком блокують дію агоністів, що активують рецептор. Сполуки також можуть бути частковими агоністами, що частково блокують або частково активують рецептор $\alpha 7$ -nAChR, або агоністами, що активують рецептор. Зв'язування з $\alpha 7$ -рецептором також стимулює ключові процеси передачі сигналу, які втягують різні кінрази і фосфатази і взаємодії білок-білок, які важливі для впливу на пам'ять, цитозахист, транскрипцію гена і модифікацію захворювання. Крім того, введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) свавцю забезпечує спосіб селективного модулювання ефектів $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, або обох, $\alpha 4\beta 2$ і $\alpha 7$, нікотинівих ацетилхолінових рецепторів.

Більш того, введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) свавцям забезпечує спосіб лікування або попередження стану або порушення, вибраного з групи, яка складається з порушення відносно дефіциту уваги, порушення гіперактивності відносно дефіциту уваги (ADHD), хвороби Альцгеймера (AD), легкого когнітивного ушкодження, старечої деменції, деменції при СНІД, хвороби Піка, деменції, яка асоціюється з тільцями Леві, деменції, яка асоціюється із синдромом Дауна, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Хантінгтона, погіршеної CNS-функції, пов'язаної з травматичним ушкодженням головного мозку, гострого болю, післяопераційного болю, хронічного болю, запального болю, невропатичного болю, безплідності, необхідності розвитку нових кровоносних судин, пов'язаною з загоєнням рани, необхідності розвитку нових кровоносних судин, пов'язаною з васкуляризацією трансплантата і недостатністю циркуляції, більш конкретно, цирку-

ляції навколо васкулярної оклюзії, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, виразкового коліту, запального захворювання кишечника, відторгнення трансплантованого органа, гострого імунного захворювання, пов'язаного з трансплантацією органа, хронічного імунного захворювання, пов'язаного з трансплантацією органа, септичного шоку, токсичного шокowego синдрому, синдрому сепсису, депресії і ревматоїдного спондиліту. Більш переважно, введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцю забезпечує спосіб лікування когнітивних порушень, нейродегенерації і шизофренії. Крім того, сполуки формули (I) також можна вводити до комбінації з атипичним нейролептиком.

Мають на увазі, що вищенаведений докладний опис і супровідні приклади є тільки ілюстративними і не повинні вважатися обмеженням обсягу даного винаходу, що визначений винятково прикладеною формулою винаходу і її еквівалентів. Різні зміни і модифікації у випадку розкритих втілень повинні бути зрозумілі кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Такі зміни і модифікації, що включають, але без обмеження, що належать до хімічних структур, замісників, похідних, проміжних продуктів, синтезів, одержань або способів застосування даного винаходу, можуть бути зроблені, не відступаючи від суті й обсягу винаходу.