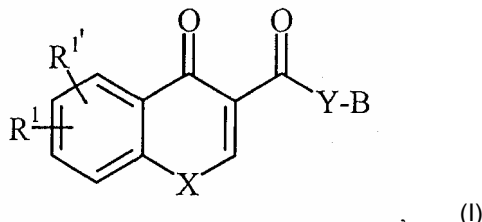


Настоящее изобретение относится к получению гетероциклических соединений и, в частности, к получению новых соединений, которые могут быть полезны в качестве антагонистов специфических 5-гидрокситриптаминовых (5-HT) рецепторов.

В ряде описаний известных патентов раскрываются 5-HT₃ антагонисты различных структур, например, в EP-A-0200444, GB-A-2153821, GB-A-2125398 и EP-A-323077.

Новые соединения, получаемые по способу настоящего изобретения, представляют соединения общей формулы:



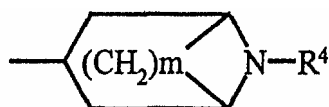
а также их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли или их N-оксиды. В указанной формуле

R¹ и R¹', независимо друг от друга, водород, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкоксигруппа, галоген, трифторметил или R¹ и R¹' вместе образуют метилendioксигруппу,

X представляет собой -O- или -NR²-, где R² представляет собой C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкенил, C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₆циклоалкил C₁-C₄алкил, бензил, фенил, необязательно замещенный атомом галогена, группу формулы -(CH₂)ᵣ-Y'-R⁸ (где r представляет собой целое число в интервале от 1 до 4, Y' представляет собой O и R⁸ представляет собой C₁-C₄алкил) или группу формулы -Z-, которая связана с положением 8 ароматического кольца с образованием гетероциклического кольца из 5-7 кольцевых элементов, в котором кольцевые элементы, обозначенные индексом Z, представляют собой две или более метиленовых групп, необязательно замещенных одной или более C₁-C₄алкилами,

Y представляет собой NR³, где R³ представляет собой атом водорода или C₁-C₄алкил,

B представляет собой насыщенное азабициклическое кольцо, причем насыщенное азабициклическое кольцо отвечает формуле:



в которой m равно 2 или 3, а R⁴ представляет собой водород или C₁-C₄алкил, или



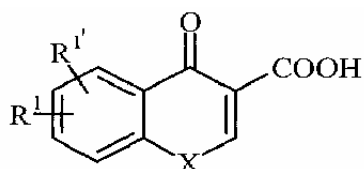
Термин "алкил", используемый в тексте, относится к радикалу, содержащему до 6 углеродных атомов. Предпочтительно, такой радикал содержит до 4 углеродных атомов. Так, например, низшая алкильная группа может иметь нормальное или разветвленное строение и может представлять собой: метил, этил, пропил или бутил. Предпочтительным примером низшего алкенила является алкил. Низшая алкокси группа может представлять собой, например, метокси, этокси, пропокси или бутокси. Цикло (низшая) алкильная группа может представлять собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Галоид (низший) алкил, предпочтительно, представляет собой трифторметил. Предпочтительным примером цикло(низший)алкил(низшего) алкила является циклопропилметил.

Соединения настоящего изобретения могут содержать один или более асимметричных углеродных атомов, в связи с чем они могут существовать в различных стереоизомерных формах. Так, например, такие соединения могут существовать в виде рацематов или в оптически активных формах. Оптически активные формы могут быть получены расщеплением рацематов или путем использования оптически активной формы исходного вещества. Кроме этого, радикалы формулы Y могут иметь различные конфигурации, соответствующие эндо-конфигурации, как в случае тропина, и экзо-конфигурации, как в случае псевдотропина. Эндо-конфигурация является предпочтительной.

Способ настоящего изобретения осуществляется с помощью ацилирования амина формулы (II):



где R³ и B имеют указанные выше значения, кислотой формулы (III):

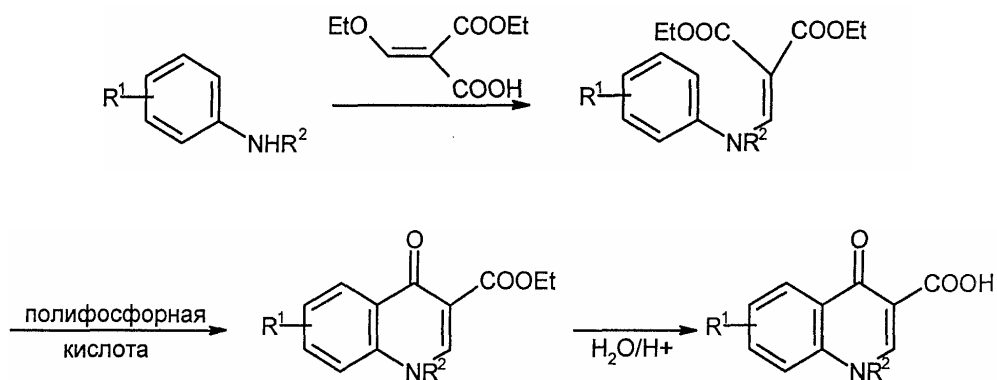


(III)

где R^1 , $R^{1'}$ и X имеют указанные выше значения, или ее ацилирующим производным и выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли, или осуществляют, в случае необходимости, окисление соединений формулы (I), с получением его М-оксида, или превращают соль соединения формулы (I) в свободное основание, или свободное основание превращают в его фармацевтически приемлемую соль.

Примерами ацилирующих производных могут служить галоидангидриды (например, хлорангидриды), азиды, ангидриды, имидазолиды (например, полученные из карбонилдиимидазола), активированные сложные эфиры или О-ацилмочевины, полученные из такого карбодиимида, как диалкилкарбодиимид, особенно дициклогексилкарбодиимид. Предпочтительно, амин ацилируют кислотой в присутствии такого агента сочетания, как дициклогексилкарбодиимид, 1,1'-карбонилдиимидазол, изобутилхлорформиат или дифенилфосфинилхлорид.

Кислоты формулы (III) являются известными соединениями или могут быть получены известными методами. Так, например, кислота, в которой X представляет собой $-NR^2$ может быть получена, согласно следующей реакционной схеме



Полученные, согласно способу изобретения, соединения могут быть переведены в N-оксиды с помощью окисления.

Если, согласно способу изобретения, соединение получают в виде кислотно-аддитивной соли, то свободное основание может быть получено воздействием на раствор соли основанием. Если продукт реакции представляет собой свободное основание, то кислотно-аддитивную соль» особенно фармацевтически приемлемую соль, можно получить растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой, в соответствии с традиционными методиками получения кислотно-аддитивных солей из оснований.

Примерами солей могут служить соли, полученные из таких неорганических и органических кислот, как серная, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, винная, фумаровая, малеиновая, лимонная, уксусная, муравьиная, метансульфонокислота, п-толуолсульфонокислота, щавелевая и янтарная кислота.

Соединения настоящего изобретения обладают фармакологической активностью. Как правило, они являются антагонистами специфических 5-гидрокситриптаминовых рецепторов теплокровных животных. Такие соединения обладают 5-HT₃ антагонистической активностью и, следовательно, являются ценными веществами в тех случаях, когда желателен антагонизм 5-HT₃ рецепторов. 5-HT₃-антагонисты обозначаются также, как "антагонисты" "нейронных" 5-гидрокситриптаминовых рецепторов" и "серотонин (5-гидрокситриптамиин) М-рецепторные антагонисты".

Соединения настоящего изобретения испытывали на 5-HT₃ антагонистическую активность в блуждающем нерве крыс, в соответствии со следующей методикой:

Такой метод аналогичен, описанному авторами Ireland and Tyers, в Br. J. Pharmac., 1987, 90, 229-238, и зависит от способности 5-HT деполяризовать блуждающий нерв *ин vitro*.

Сегменты блуждающего нерва крыс разновидности Sprague Dawley помещали в перспективную камеру к заливали растворов Кребса. Электроды, помещенные на каждом конце сегмента нерва, использовали для записи разности потенциалов, которая возникала в ходе добавления различных концентраций 5-HT к одному из концов сегмента нерва. Этим методом получали зависимости концентрация - реакция на действие 5-HT до и после уравнивания сегмента нерва раствором Кребса, содержащим испытуемое вещество. На основе этих результатов осуществляли анализ Шилда с целью получения меры мощности антагониста, выраженной величиной pA₂. Результаты испытаний приведены в нижеследующей таблице.

Таблица

5-HT₃ - антагонистическая активность

Соединение	pA
Пример 1	8.4
2	9.2*
3	6.9
4	7.65
5	7.76
6	8.9*
7	8.3
8	9.7*
9	9.1*
11	6.9*
12	9.6
13	9.6*
14	8.6
15	8.2
16	7.9
17	8.4
18	8.2
20(a)	8.8
20(b)	8.8
20(e)	8.5*
20(f)	8.9
20(h)	8.2
20(e)	9.8

Как отмечалось, продукты способа настоящего изобретения полезны в качестве антагонистов 5-HT₃ рецепторов млекопитающих.

5-HT₃ антагонисты могут использоваться при лечении нейро-психиатрических расстройств, таких как беспокойство, психических расстройств (например, шизофрении), зависимости от лекарств или других веществ при злоупотреблении ими, нарушения сознания, при лечении таких желудочно-кишечных нарушений, как рвота и тошнота, и при лечении мигрени.

В случае некоторых из указанных выше состояний, совершенно ясно, что соединения изобретения могут использоваться профилактически, а также для облегчения острых симптомов. Следует иметь в виду, что используемый в тексте термин "лечение" или аналогичный термин включают как профилактику, так и лечение острых состояний.

Следующие ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Пример 1.

(Эндо)-N'-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбо-ксамид.

Суспензию 1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1,02 г, 5 ммоль) и карбонилдимидазола (0,85 г, 5 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) перемешивали и нагревали в течение 0,5 часа при 80°C с получением прозрачного раствора. В систему добавляли (эндо)-3-аминотропан дигидрохлорид (1,06 г, 5 ммоль), после чего добавляли триэтиламин (13 г) в реакционную смесь, перемешивали при 80°C еще в течение 2 часов.

Затем смесь охлаждали, разбавляли водой (25 мл), и осажженный продукт (1,2 г) собирали и перекристаллизовывали из воды (150 мл) с получением 0,7 г целевого основания. Данное основание растворяли в этаноле (7 мл) и подкисляли эфирным раствором хлористоводородной кислоты с осаждением целевого соединения в виде гидрохлорида (0,55 г), т.пл. > 300°C.

Пример 2.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-бутил-4-оксохинолин-3-карбо-ксамид.

Смесь 1-бутил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (0,93 г, 4 ммоль), карбонилдимидазола (0,7 г, 4,4 ммоль) и диметилформамида (12 мл) перемешивали в течение 1,5 часа при 80°C. Затем добавляли (эндо)-3-аминотропан (0,56 г, 4 ммоль) и перемешивание продолжали еще в течение 1,5 часов при той же температуре. Растворитель удаляли, и остаток разбавляли водой со льдом (15 г). Осажденное твердое вещество собирали, промывали охлажденной льдом водой и сушили на воздухе. Основание растворяли в горячей смеси воды (5 мл) и этанола (3 мл), затем охлаждали льдом и подщелачивали до pH II путем добавления концентрированного водного раствора аммиака с целью освоения кристаллического продукта, который собирали и промывали холодным разбавленным раствором аммиака. Затем очищенное основание (0,82 г) растворяли в этаноле (8 мл), подкисляли этанольным раствором HCl и разбавляли эфиром (3 л).

В результате охлаждения льдом получали продукт в виде гидрохлорида (0,49 г) т.пл. 267-268°C.

Пример 3.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-бензил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбо-ксид.

1-Бензил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновую кислоту (1,96 г, 7,03 ммоль) в сухом ДМФ (20 мл) обрабатывали карбонилдимидазолом (1,14 г, 7,04 ммоль) при комнатной температуре, и смесь в течение 3 часов нагревали при 80°C. Добавляли (эндо)-3-аминотропан (0,39 г, 7,0 ммоль), и нагревание продолжали в течение ночи (19 часов) с получением суспензии. Полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и pH устанавливали равным 9-10 путем добавления концентрированного водного раствора карбоната калия. Твердое вещество собирали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола (20 мл) и воды (20 мл) с получением свободного основания (1,72 г). Данное вещество растворяли в кипящем этаноле (15 мл), и раствор подкисляли этанольным раствором хлористого водорода. Полученный в результате осадок собирали, промывали этанолом и сушили при 80°C в вакууме с получением целевого соединения в виде гидрохлорида, гидрата, 1,3 этанолята (1,91 г) т.пл. 296-297°C.

Пример 4.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хромон-3-карбоксаид.

(а) Смесь хромон-3-карбоновой кислоты (1,25 г) и тионилхлорида (6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 минут. Затем реакционную смесь разбавляли циклогексаном (15 мл) и охлаждали льдом. Кристаллический осадок собирали фильтрованием, промывали циклогексаном и сушили в вакууме с получением хромон-3-карбонилхлорида (1,2 г).

(в) Раствор хромон-3-карбонилхлорида (1,04 г, 5 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) прикапывали в течение 5 минут к охлажденной льдом перемешиваемой смеси (эндо)-3-аминотропана (0,7 г, 5 ммоль), без-водного K₂CO₃ (3 г) и CH₂Cl₂ (20 мл). После завершения добавления перемешивание продолжали еще в течение 0,5 часа, и смесь разбавляли водой (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали с образованием твердого вещества (1,7 г). Данное основание растворяли в этаноле (15 мл) и подкисляли этанольным раствором HCl с осаждением сырого гидрохлорида (0,9 г). В результате трехкратной перекристаллизации из этанола получали целевое соединение в виде чистого гидрохлорида (0,3 г), т.пл. > 300°C.

Пример 5.

(Эндо)-N-(3-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбо-ксамид.

Суспензию 1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1,02 г, 5 ммоль) и карбонилдимидазола (0,85 г, 5 ммоль) в ДМФ (15 мл) перемешивали и нагревали в течение 3 часов при 85°C с получением прозрачного раствора. Добавляли (эндо)-3-аминогетеротропан дигид-

рохлорид (1,13 г, 5 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,29 г, 10 ммоль), и нагревание продолжали в течение ночи (19 часов). Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (25 мл). Величину pH устанавливали равной 10-11 путем добавления небольшого количества водного раствора гидроксида калия. Осажденное твердое вещество собирали, промывали водой и сушили с

получением целевого основания (1,25 г), которое трижды перекристаллизовывали из смесей вода/этанол. Основание растворяли в горячем этаноле (12 мл) и подкисляли этанольным раствором хлористого водорода с получением целевого соединения в виде гидрохлорида, 1,25 гидрата (0,92 г), т.пл. 278-81°C (разл.)

Пример 6.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,8-этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-карбокса-мид.

Суспензию 1,8-этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1,08 г, 5 ммоль) и карбонилдиимидазола (0,39 г, 5,5 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) перемешивали и нагревали в течение 1,25 часа при 80°C с получением прозрачного раствора. В систему добавляли (эндо)-3-аминотропан (0,7 г, 5 ммоль) в виде одной порции, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали льдом и разбавляли водой (25 мл), и осажженный продукт собирали и дважды перекристаллизовывали из смеси этанол:вода (2:1) с получением 0,7 г целевого основания. Основание растворяли в горячем этаноле (15 мл) и подкисляли этанольным раствором хлористого водорода с получением целевого соединения в виде гидрохлорида (0,55 г), т.пл. > 300°C.

Пример 7.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло [3.2,1]октан-3-ил)- 1, 4 -дигидро-1,8-пропанохинолин-4-он-3-карбо-ксамид.

Целевое соединение получала по методике примера 6, заменяя 1,8-этан-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоновую кислоту 1,8-пропано-1,4-ди-гидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислотой. Продукт реакции получали в виде гидрохлорида, т. пл. > 300°C.

Пример 8.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан- 3-ил)-1,4-дигидро - 4 -оксо-1-н-пропилхинолин-3-кар-боксамид.

1,4-Дигидро-4-оксо - 1-н-пропилхинолин-3-кар-боновую кислоту (1,58 г, 6.82 ммоль) и триэтиламин (0.7 г, 7 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона. Сразу же при перемешивании добавляли хлорид дифенилфосфина (1,6 г, 6.76 ммоль). Полученный раствор оставляли на 6 часов и затем добавляли (эндо)-3-амино-пропан (1,0 г, 7.14 ммоль) и триэтиламин (0.7 г, 7 ммоль). Полученный раствор оставляли (на 3 дня и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и подкисляли) концентрированной хлористоводородной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и отбрасывали. Фильтрат подщелачивали карбонатом натрия и выпаривали. Остаток дважды обрабатывали этилацетатом, этилацетат выпаривали, и остаток обрабатывали водой (6 мл) и концентрированным аммиаком

(1 мл) с получением белого твердого вещества (1,34 г). Данное вещество (3,68 ммоль) растворяли в горячем этаноле (15 мл) и добавляли горячий дигидрат щавелевой кислоты (0,47 г, 3.73 ммоль). Полученный в результате раствор хранили в течение ночи в холодильнике. Осадок собирали, промывали этанолом и сушили с получением целевого соединения в виде полугидрата оксалата (1,24 г), т.пл. 227-231°C.

Примеры 9-14.

Следуя методике примера 1, но, заменяя 1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоновую кислоту следующими реагентами, получали следующие ниже продукты:

Пример 9.

Реагент: 1,4-дигидро-1-этил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2. 1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил- 4-оксохинолин-3-карбокса-мид, гидрохлорид, полугидрат, т.пл. 298-302°C.

Пример 10.

Реагент: 1,4-дигидро-1-(2-метоксиэтил)-4-оксо-хинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2. 1]октан-3-ил)- 1,4 -дигидро-1-(2-метоксиэтил)-4-оксохинолин-3-карбокса-мид, 1:1 фумарат, т.пл. 243-245°C.

Пример 11.

Реагент: 9-фтор-6,7-дигидро-5-метил-1-оксо-1H,5H-бензо[e, f]хинолизин-2-карбоновая кислота.

Продукт: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2. 1]октан-5-ил)-9-фтор-6,7-дигидро- 5 -метил-1-оксо-1H,5H-бензо[e, f]хинолизин-2-карбокса-мид, гидрохлорид, 1/4 гидрат, т.пл. 320°C

Пример 12.

Реагент: 1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2. 1]октан-3-ил)- 1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбокса-мид, 1:1 оксалат, 1,5 гидрат, т.пл. 217°C.

Пример 13.

Реагент: 1-(циклопропилметил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2. 1]октан-3-ил)-1-циклопропилметил-1,4-дигидро- 4 -оксохинолин-3-карбокса-мид, гидрохлорид, 0.75 ги-драт, т.пл. 164-166°C (разл.).

Пример 14.

Реагент: 1-(4-фторфенил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2. 1]октан-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбокса-мид, гидрохлорид, т.пл. 240°C (разл.).

Пример 15.

Следуя методике примера 1, но, заменяя (эндо)-3-аминотропан 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амином (3-аминохинукедином), получали N-(1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбокса-мид, гидрохлорид, гидрат, т.пл. 179-181°C.

Пример 16.

(Эндо)-N-(3-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1, 4-дигидро-1-этил-4-оксохинолин-3-карбокса-мид.

Суспензию 1,4-дигидро-1-этил-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1.52 г, 7 ммоль) и триэтиламина (0,7 г, 7 ммоль) в дихлорметане (20 л) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в

течение 1 часа. Добавляли изо-бутилхлорформат (0.36 г, 7.03 ммоль), и смесь перемешивали в течение часа. Добавляли триэтиламин (1.4 г, 14 ммоль) и (эндо)-3-амино-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан дигидрохлорид

(1,58 г 6,96 ммоль). Через 3 дня реакционную смесь охлаждали метанолом и растворители выпаривали. Остаток обрабатывали водой (10 мл) и концентрированным аммиаком (2 мл), твердое вещество собирали, промывали концентрированным раствором аммиака и сушили. Данное вещество превращали в его соль фумаровой кислоты в соотношении 1:1 в системе IPA:метанол (2:1, 15 мл) с получением целевого соединения в виде 1:1 фумарата, полугидрата (73.1%), т.пл. 184-185°C.

Пример 17.

(Эндо)-1-(9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-1-бутил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид.

1,4-Дигидро-1-бутил-4-оксохиолин-3-карбоновая кислота подвергалась реакции с (эндо)-3-амино-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонаном, согласно методике примера 16, и целевое соединение получали в виде малеата 1:1, т.пл. 203-205°C.

Пример 18.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид.

Проводили реакцию между 1,4-дигидро-1-этил-6-фтор-4-оксохиолин-3-карбоновой кислотой и (эндо)-3-аминотропаном, согласно методике примера 16, и целевое соединение получали в виде гидрохлорида, 0,75 гидрата, т.пл. 315-317°C.

Пример 19.

Следуя методикам приведенным выше, с использованием соответствующих реагентов получала: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-циклопропил-4-оксохиолин-3-карбоксамид и соответствующие 1-циклобутил, 1-циклопентил, 1-трет.бутил и 1-(бут-3-енил) аналоги, (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-6,7-метилendioкси-4-оксохиолин-3-карбоксамид, (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-7-фтор-4-оксохиолин-3-карбоксамид и аналоги, в которых 7-фтор заместитель заменен 7-три-фторметилом, 8-фтором, 6,7-дифтором и 6-хлор-8-метилом.

Пример 20.

Используя способ Примера 16, получают следующие соединения:

(а) (эндо) - N - (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро - 1-этил-8-фтор-4-оксохиолин-3-карбоксамид, гидрохлорид, четвертьгидрат, т.п. 296-300°C (разл.).

(в) (эндо) - N - (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(3-бутенил)-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид, фумарат, 0,75 гидрат, т.пл. 213-216°C

(с) (R)-(-)-N-(1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид, 1:1 оксалат, 0,75 гидрат, т.п. 173-177°C

(d) (S)-(+)-N-(1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид, 1:1 оксалат, 1,25 гидрат, т.п. 179-183°C.

(е) (эндо) - N -(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид, 1:1 фумарат, 0,75 гидрат, т.п. 201-3°C

(f) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклобутил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид, фумарат 1.25 гидрат, т.п. 232°C (разл.)

(g) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-4-оксо-7-трифторметилхиолин-3-карбоксамид, фумарат, 0,25 гидрат, т.п. 225-227°C

(h) (эндо)- N -(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1,1-диметилэтил)-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид, 1:1 малеат, т.п. 226-229°C (разл.)

(i) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-6,7-метилendioкси-4-оксохиолин-3-карбоксамид, 1:1 малеат, т.п. 240°C (разл.)

(j) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклопентил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид, 1:1 малеат, т.п. 181-184°C.

Пример 21.

Эндо- N -(8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид.

N-метилморфолин (0.4 мл, 3,64 ммоль) добавляли к раствору 1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты (0,80 г, 2,95 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждался до -15°C в течение 0,25 ч, прежде чем был добавлен хлороформат изобутила (0.4 мл, 3,08 ммоль).

К полученному раствору добавляли раствор дигидрохлорида эндо-N-(8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амин (0,61 г, 2,69 ммоль), N-метилморфолин (0,4 мл, 3,64 ммоль), безводный ДМФ (5 мл) и безводный ТГФ (10 мл) при -10°C. После перемешивания в течение 20 ч добавляли раствор триэтиламина (1.0 мл; 7,2 ммоль) в хлороформе (10 мл), и смесь перевешивалась при комнатной температуре в течение 25 часов.

К реакционной смеси добавлялся хлороформ и разбавленный раствор NaOH. Органический слой удаляли, и водный слой промывали хлороформом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (безводным Na₂SO₄) и выпаривали в вакууме до получения прозрачной жидкости, из которой выделили соединение, указанное в заголовке, в виде основания (0.74 г).

Основание растворяли в этанольном растворе хлористого водорода и в осадок выпадало целевое соединение в виде гидрохлорида, 1 1/4 гидрата, т.п. > 250°C (разл. выше 202°C).

Пример 22.

(Эндо) - N - (8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил - 1,4 -дигидро-4-оксохинолин-3-карбо-ксамид.

(Эндо)- N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил - 1,4 - дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида (1,0 г, 2.54 ммоль) высушивали и суспендировали в 1,2-дихлорэтано (30 мл), в атмосфере аргона, и охлаждали льдом. Добавляли 1-хлорэтил хлорформат (0.28 мл, 0.37 г, 2.59 ммоль) и оставляли в течение 1 часа подогреться до комнатной температуры. Затем раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в метаноле и кипятили с обратным холодильником в течение суток (24 часа). Реакционную смесь выпаривали, и остаток хроматографировали на основной окиси алюминия (активность 11-111), элюировали смесью хлороформ:метанол (10:0.1→0.4). Весь выделенный продукт (1,54 г, 4,06 ммоль) растворяли в горячем этаноле (10 мл) и добавляли фумаровую кислоту (0.45 г, 3,88 ммоль). Раствор фильтровали, охлаждали и перекристаллизовывали из этанола (20 мл) и небольшого количества воды, получая (эндо)-N-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-ди-гидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида, 1:1 фумарат, полугидрат в виде белого твердого вещества (0,77 г), т.п. 237-239°C.

Пример 23.

(Эндо, анти)-и (эндо, син)-N-(8-метил-8-азаби-цикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил-1.4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида-N-оксид.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро - 4 - оксохинолин-3-карбоксамида (3.93 г, 10 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывали 27.5 вес/вес% водной перекисью водорода (3.2 г). Раствор разбавляли водой (30 мл) и метанол выпаривали. Добавляли суспензию платина/катализатора углерод с водой, и смесь фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха, и остаток выпаривали со смесью толуол: этанол 4:1, получая твердый остаток (2.48 г), содержащий смесь анти и син N-оксидов. Твердый остаток растворяли в горячем этилацетате (25 мл) и метаноле (1,5 мл) и кипятили до тех пор, пока не начиналось осаждение, затем охлаждали. Твердое вещество собирали, промывали этилацетатом и высушивали. Получали (эндо, анти)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил- 1,4 -дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида N-оксид, дигидрат в виде белого твердого вещества (0,91 г), т.п. 174-177°C.

Порцию (250 мг) вторично собранного вещества, содержащую смесь син и анти N-оксидов, разделяли с помощью хроматографии на вращающейся пластине на силикагеле (толщ. 2 мм) и элюировали смесью хлороформ:метанол: 0,888 аммиак (10:1:0.1). Син-N-оксид получался в виде стекла, которое подвергали кристаллизации с холодным эфиром, а затем горячим этилацетатом. Твердое вещество растиранием собирали и сушили в вакууме при 75°C в течение ночи. Получали (эндо, син)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-циклогексил - 1,4 - дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида N-оксид, 0,9 гидроксид, в виде белого твердого вещества (50 мг), т.п. 223-232°C.

Пример 24.

Превращение оксалата примера 12 в свободное основание.

Перемешиваемый раствор оксалата примера 12 (2,5 г) в теплой воде (100 мл) подщелачивали до pH 9 добавлением насыщенного водного раствора карбоната калия. Затем смесь охлаждали льдом, и осажденный продукт собирали с помощью фильтрования и промывали водой, в результате получали 1,7 г продукта с температурой плавления 190-193°C.