



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77447** (13) **C2**(51) **МПК**

C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АЗАБІЦИКЛІЧНОЗАМІЩЕНІ КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОАРИЛИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

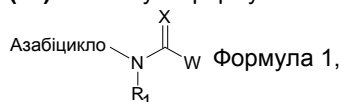
1

2

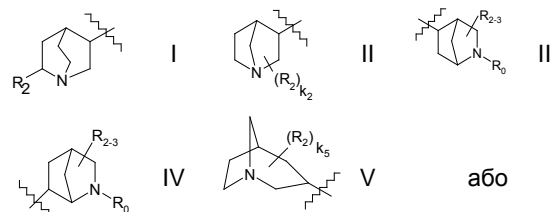
(21) 2004042457
(22) 01.10.2002
(24) 15.12.2006
(86) PCT/US02/29827, 01.10.2002
(31) 60/326,565
(32) 02.10.2001
(33) US
(31) 60/326,629
(32) 02.10.2001
(33) US
(31) 60/334,886
(32) 15.11.2001
(33) US
(31) 60/339,633
(32) 12.12.2001
(33) US
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.
(72) Уолкер Даніель Патрік, US, Пьотровські Девід У., US, Якобсен Ерік Йон, US, Аккер Бред А., US, Вішка Донн Дж., US, Райц Стівен Чарльз, US, Гроппі Вінсент Е., US
(73) ФАРМАЦІА ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ, US

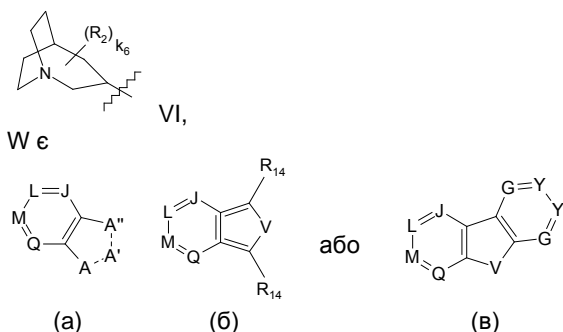
(56) US, 5 998 429, A, 1999
WO, 01/36417, A, 2001
WO, 98/54181, A, 1998
WO, 00/42044, A, 2000

(57) 1. Сполука формули I:



де Азабіцикло є

(13) **C2**(11) **77447**(19) **UA**



за умови, що зв'язок між -C(=X)-групою і W-групою може бути приєднаний до будь-якого доступного атома вуглецю в межах W-групи згідно з R₃, R₆ і R₁₅;

X є O або S;

R₀ є H, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом або галогенованим нижчим алкілом;

кожен R₁ є H, алкілом, циклоалкілом, галогенованим алкілом, заміщеним фенолом або заміщеним нафтилом;

кожен R₂ є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, арилом, F, Cl, Br, I, або R₂ відсутній, за умови, що k₂, k₅ або k₆ є 0;

R₂₋₃ є H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, F, Cl, Br або I;

k₂ є 0 або 1;

k₅ і k₆ є, незалежно, 0, 1 або 2;

A---A'---A'' є N(R₄)-C(R₃)=C(R₃), N=C(R₃)-C(R₁₅)₂, C(R₃)=C(R₃)-N(R₄), C(R₃)₂-N(R₄)-C(R₃)₂, C(R₁₅)₂-C(R₃)=N, N(R₄)-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-C(R₃)₂-N(R₄), O-C(R₃)=C(R₃), O-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-O-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-O, C(R₃)₂-C(R₃)₂-O, S-C(R₃)=C(R₃), S-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-S-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-S або C(R₃)₂-C(R₃)₂-S;

кожен R₃ є, незалежно, зв'язком до ядра молекули, за умови, що тільки один R³, а не R⁶ або R¹⁵, також є згаданим зв'язком, H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, -CN, -NO₂, F, Br, Cl, I, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₁₉, -S(O)₂R₁₉, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, арилом, R₇ або R₉;

J, L, M, і Q є N або C(R₆), за умови, що тільки один з J, L, M або Q є N, а інші є C(R₆), крім того, за умови, що коли ядро молекули приєднане до піридинільного замісника в M, Q є C(H), і, крім того, за умови, що це є тільки одне приєднання до ядра молекули;

G і Y є C(R₆), за умови, що коли молекула приєднана до фенольного замісника в Y, G є CH;

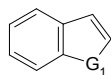
R₄ є H, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇ або R₉;

кожен R₅ є, незалежно, H, нижчим алкілом або нижчим алкенілом;

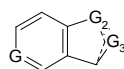
кожен R₆ є, незалежно, H, F, Br, I, Cl, -CN, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -N(R₅)₂ або зв'язком до ядра молекули, за умови, що тільки один R₆, а не R₃ або R₁₅ є згаданим зв'язком;

V вибирають з O, S або N(R₄);

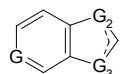
R₇ є 5-членними гетероароматичними моноциклічними замісниками, що містять в кільці 1-3 гетероатоми, які незалежно вибирають з групи, що містить =N-, -N(R₁₇)-, -O- і -S-, і що мають 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, або R₇ є 9-членними циклоконденсованими замісниками, що мають 6-членне кільце приконденсоване до 5-членного кільця, що включає формулу



де G₁ є O, S або NR₁₇,



де G є C(R₁₆) або N, і кожен G₂ і G₃ незалежно вибирають з C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N і N(R₁₈), за умови, що обидва G₂ і G₃ не є одночасно O, одночасно S, або одночасно O і S або



де G є C(R₁₆) або N, і кожен G₂ і G₃ незалежно вибирають з C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N, і N(R₁₇), кожен 9-членний циклоконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісник(и), які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, де R₇ замісник приєднаний до інших замісників, як визначено у формулі I, в будь-якому положенні на будь-якому кільці, як дозволяє валентність;

кожен R₈ є, незалежно, H, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇, R₉, фенолом або заміщеним фенолом;

R₉ є 6-членними гетероароматичними моноциклічними замісниками, що містять в кільці 1-3 гетероатоми, які вибирають з =N-, і мають 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈, і 0-3 замісник(и), які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, або R₉ є 10-членними гетероароматичними бициклічними замісниками, що містять в одному або обох кільцях 1-3 гетероатоми, які вибирають з =N-, включаючи, але не обмежується, хінолініл або ізохінолініл, кожен 10-членний циклоконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈, і 0-3 замісник(ів), які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, і що має зв'язок, безпосередньо або безпосередньо приєднаний до ядра молекули, коли дозволяє валентність;

кожен R₁₀ є, незалежно, H, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R₁₃, циклоалкілом, заміщеним 1 замісником, який вибирають з R₁₃, гетероциклоалкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R₁₃, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, фенолом або заміщеним фенолом;

кожен R₁₁ є, незалежно, H, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом або галогенованим гетероциклоалкілом;

R_{12} є $-NO_2$, $-CN$, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним алкілом, заміщеним циклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ або $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$; R_{13} є $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ або $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$; кожен R_{14} є H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, F, Br, Cl, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})_2$, $-SR_{19}$, $-S(O)_2R_{19}$, $-C(O)R_{19}$, $-CO_2R_{19}$, арилом, R_7 або R_9 ; кожен R_{15} є, незалежно, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, F, Br, Cl, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})_2$, $-SR_{19}$, $-CO_2R_{19}$, арилом, R_7 , R_9 або зв'язком до ядра молекули, за умови, що тільки один R_{15} , а не R_6 або R_3 є згаданим зв'язком; кожен R_{16} є, незалежно, H, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним алкілом, заміщеним циклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$ або зв'язком, безпосередньо або не безпосередньо приєднаним до ядра молекули, за умови, що існує тільки один згаданий зв'язок до ядра молекули в 9-членному циклоконденсованому заміснику, крім того, за умови, що циклічний приконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, галогенованого алкілу, галогенованого циклоалкілу, галогенованого гетероциклоалкілу, заміщеного алкілу, заміщеного циклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-NO_2$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-CN$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ або $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$, і, крім того, за умови, що циклічний приконденсований замісник має 0-3 замісник(и), які вибирають з F, Cl, Br або I; R_{17} є H, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, фенілом, $-SO_2R_8$ або фенілом, що має 1 замісник, який вибирають з R_{18} і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I; R_{18} є алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-CN$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-NO_2$, алкілом, заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F, Cl, Br, I або R_{13} , циклоалкілом, заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F, Cl, Br, I або R_{13} , або гетероциклоалкілом заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F, Cl, Br, I або R_{13} ;

R_{19} є H, алкілом, циклоалкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним фенілом або заміщеним нафтилом; або її фармацевтична композиція, фармацевтично прийнятна сіль, рацемічна суміш або чистий енантіомер.

2. Сполука згідно з пунктом 1, де X є O.
3. Сполука згідно з пунктом 2, де R_1 є H, алкілом або циклоалкілом.
4. Сполука згідно з пунктом 3, де W є (a).
5. Сполука згідно з пунктом 4, де (a) є тієно[2,3-b]піридин-2-ілом, тієно[2,3-b]піридин-5-ілом, тієно[2,3-b]піридин-6-ілом, тієно[3,2-b]піридин-2-ілом, тієно[3,2-b]піридин-5-ілом, тієно[3,2-b]піридин-6-ілом, тієно[2,3-c]піридин-2-ілом, тієно[2,3-c]піридин-5-ілом, тієно[3,2-c]піридин-2-ілом, тієно[3,2-c]піридин-6-ілом, фууро[3,2-c]піридин-2-ілом, фууро[3,2-c]піридин-6-ілом, фууро[2,3-b]піридин-2-ілом, фууро[2,3-c]піридин-2-ілом, фууро[2,3-c]піридин-5-ілом, 2,3-дигідрофууро[2,3-c]піридин-5-ілом або 1H-піроло[2,3-c]піридин-5-ілом, необов'язково, заміщеним по до 4 різних атомах вуглецю, як дозволяє валентність і як дозволяє визначення W: F, Br, Cl, I, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_5$, $-OR_{19}$, $-SR_5$, $-SR_{19}$, $-N(R_5)_2$, $-N(R_{10})_2$, $-C(O)R_{19}$, $-CO_2R_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-S(O)_2R_{19}$, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, арилом, R_7 , R_9 , і, крім того, необов'язково, заміщеним по азоту, як дозволяє визначення W, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R_7 або R_9 , за умови, що один вуглець використовується для зв'язування W з ядром молекули.
6. Сполука згідно з пунктом 5, де необов'язкові замісники вибирають з F, Br, Cl, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OR_5$, $-SR_5$, $-N(R_5)_2$, $-C(O)R_5$, $-CO_2R_5$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-S(O)_2R_5$, нижчого алкілу, нижчого заміщеного алкілу або нижчого алкінілу, де R_{10} є H, нижчим галогенованим алкілом або нижчим алкілом, необов'язково, заміщеним $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ або $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$, де R_{11} є H, нижчим алкілом, нижчим галогенованим алкілом або нижчим заміщеним алкілом.
7. Сполука згідно з пунктом 6, де Азабіцикло є II, V або VI.
8. Сполука згідно з пунктом 7, де кожен k_2 , k_5 , і k_6 є, незалежно, 0 або 1.
9. Сполука згідно з пунктом 8, де R_2 є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом або відсутній, за умови, що k_2 , k_5 або k_6 є 0.
10. Сполука згідно з пунктом 9, де R_1 є H або нижчим алкілом, і де R_2 є нижчим алкілом або відсутній, за умови, що k_2 , k_5 або k_6 є 0.
11. Сполука згідно з пунктом 10, де сполукою є екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-c]піридин-5-карбоксамід; екзо-4(R)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-c]піридин-5-карбоксамід;

N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-формілфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(трифторацетил)фуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метилсульфоніл)фуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
метил 6-([екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-иламіно]карбоніл)фуро[3,2-с]піридин-2-карбоксилат;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-вінілтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-етинілтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-проп-1-інілтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(3-гідроксипроп-1-ініл)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
метил 3-(6-([екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-иламіно]карбоніл)тієно[3,2-с]піридин-2-іл)проп-2-іноат;
2-(3-аміно-3-оксипроп-1-ініл)-N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-ціанотієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-хлортієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-фтортієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-йодтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-трифторметилтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метилтіо)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метиламіно)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(форміламіно)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-[форміл(метил)аміно]тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-[(трифторацетил)аміно]тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(циклопропіламіно)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-[диметиламіно]тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-6-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]тієно[3,2-с]піридин-2,6-дикарбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-формілтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
2-ацетил-N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(трифторацетил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метилсульфоніл)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
метил 6-([екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-иламіно]карбоніл)тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилат;

3-(3-аміно-3-оксипроп-1-ініл)-N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-ціанотієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-хлортієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-фтортієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-йодтієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-трифторметилтієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(метилтіо)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(метиламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(форміламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-[форміл(метил)аміно]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-[(трифторацетил)аміно]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(циклопропіламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-[диметиламіно]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-5-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]тієно[2,3-с]піридин-3,5-дикарбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-формілтієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(трифторацетил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(метилсульфоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
метил 5-[[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-иламіно]карбоніл]тієно[2,3-с]піридин-3-карбоксилат;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(фенілетиніл)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(3,3,3-трифторпроп-1-ініл)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(3,3-дифторпроп-1-ініл)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(фенілетиніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(3,3,3-трифторпроп-1-ініл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-(3,3-дифторпроп-1-ініл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(фенілетиніл)тієно[3,2-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ініл)тієно[3,2-с]піридин-5-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(3,3-дифторпроп-1-ініл)тієно[3,2-с]піридин-5-карбоксамід;

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(піролідин-1-іл)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(піперидин-1-іл)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(морфолін-4-іл)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(тіоморфолін-4-іл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(піперазин-1-іл)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(4-
метилпіперазин-1-іл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(циклопропіламіно)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
[диметиламіно]фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(піролідин-1-ілкарбоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(піперидин-1-ілкарбоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(піперазин-1-ілкарбоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-[(4-
метилпіперазин-1-іл)карбоніл]фууро[3,2-с]піридин-
6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(морфолін-4-ілкарбоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(азиридин-1-ілкарбоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(азетидин-1-ілкарбоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
формілфууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
2-ацетил-N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-
ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(трифторацетил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
[(феніл)сульфоніл]фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
(метилсульфоніл)фууро[3,2-с]піридин-6-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-
метилтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-
метилтіотієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-
метокситієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-
хлортієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-
вінілтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(бензоїламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(діетиламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(діізопропіламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(піролідін-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(піперидин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(морфолін-4-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(тіоморфолін-4-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(піперазин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(циклопропіламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[диметиламіно]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(піролідін-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(піперазин-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(морфолін-4-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(азиридин-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(азетидин-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-формілтієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
3-ацетил-N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(трифторацетил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[(феніл)сульфоніл]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(метилсульфоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є її рацемічною сумішшю або чистим енантіоме-ром.

14. Сполука згідно з пунктом 6, де Азабіцикло є I, III або IV.

15. Сполука згідно з пунктом 14, де Азабіцикло є I і де R_2 є алкілом, галогенованим алкілом або заміщеним алкілом, або де Азабіцикло є III або IV і де R_{2-3} є H, алкілом або заміщеним алкілом.

26. Сполука згідно з пунктом 15, де сполукою є N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2,3-дигідрофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-2,3-дигідрофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2,3-дигідрофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-7-хлорфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-7-хлорфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-7-хлорфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2-метилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-2-метилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-метилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-метилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-метилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-метилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-етилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-етилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-етилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)фууро[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фууро[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фууро[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;

[illegible]

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-b]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-b]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-b]піридин-6-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є її чистим енантіомером або рацемічною сумішшю.

18. Сполука згідно з пунктом 15, де сполукою є N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-етинілфуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-проп-1-інілфуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-ціанофуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фторфуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-хлорфуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-бромфуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-йодфуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-трифторметилфуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
2-(ацетиламіно)-N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]фуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-(піролідин-1-іл)фуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-[диметиламіно]фуор[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-6-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]фуор[3,2-с]піридин-2,6-дикарбоксамід;

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-йодфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-трифторметилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 3-(ацетиламіно)-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-(піролідин-1-іл)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-[диметиламіно]фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-5-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]фуоро[2,3-с]піридин-3,5-дикарбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-формілфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 3-ацетил-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 метил 5-[2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-иламіно]карбоніл]фуоро[2,3-с]піридин-3-карбоксилат;
 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є її чистим енантіомером або рацемічною сумішшю.

19. Сполука згідно з пунктом 3, де W є (б).

20. Сполука згідно з пунктом 19, де (б) є тієно[3,4-с]піридин-6-ілом, необов'язково, заміщеним по до 4 різних атомах вуглецю, як дозволяє валентність і як дозволяє визначення W: F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -OR₁₉, -SR₅, -SR₁₉, -N(R₅)₂, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₁₉, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, арилом, R₇, R₉, і, крім того, необов'язково заміщеним по азоту, як дозволяє визначення W, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇ або R₉, за умови, що один атом вуглецю використовується для зв'язування W з ядром молекули.

21. Сполука згідно з пунктом 20, де Азабіцикло є II, V або VI.

22. Сполука згідно з пунктом 21, де кожен k₂, k₅, і k₆ є, незалежно, 0 або 1.

23. Сполука згідно з пунктом 22, де R₂ є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом або відсутній, за умови, що k₂, k₅ або k₆ є 0.

24. Сполука згідно з пунктом 23, де R₁ є H або нижчим алкілом, і де R₂ є нижчим алкілом або відсутній, за умови, що k₂, k₅ або k₆ є 0.

25. Сполука згідно з пунктом 24, де сполукою є N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є її рацемічною сумішшю або чистим енантіомером.

26. Сполука згідно з пунктом 20, де Азабіцикло є I, III або IV.

27. Сполука згідно з пунктом 26, де Азабіцикло є I і де R₂ є алкілом, галогенованим алкілом або заміщеним алкілом, або де Азабіцикло є III або IV і де R₂₋₃ є H, алкілом або заміщеним алкілом.

28. Сполука згідно з пунктом 27, де сполукою є N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є її чистим енантіомером або рацемічною сумішшю.

29. Сполука згідно з пунктом 3, де W є (в).

30. Сполука згідно з пунктом 29, де (в) є бензотієно[3,2-с]піридин-3-ілом, бензотієно[2,3-с]піридин-3-ілом, бензофуоро[3,2-с]піридин-3-ілом або бензофуоро[2,3-с]піридин-3-ілом, необов'язково, заміщеним по до 4 різних атомах вуглецю, як дозволяє валентність і як дозволяє визначення W: F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -OR₁₉, -SR₅, -SR₁₉, -N(R₅)₂, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₁₉, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, арилом, R₇, R₉, і крім того, необов'язково, заміщеним по азоту, як дозволяє визначення W, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇ або R₉, за умови, що один атом вуглецю використовується для зв'язування W з ядром молекули.

31. Сполука згідно з пунктом 30, де Азабіцикло є II, V або VI.

32. Сполука згідно з пунктом 31, де кожен k₂, k₅, і k₆ є, незалежно, 0 або 1.

33. Сполука згідно з пунктом 32, де R₂ є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом або відсутній, за умови, що k₂, k₅ або k₆ є 0.

34. Сполука згідно з пунктом 33, де R₁ є H або нижчим алкілом, і де R₂ відсутній або нижчий алкіл або відсутній, за умови, що k₂, k₅ або k₆ є 0.

35. Сполука згідно з пунктом 34, де сполукою є N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
 N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
 N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил][1]бензофуоро[2,3-с]піридин-3-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил][1]бензотієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід;
 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є її рацемічною сумішшю або чистим енантіомером.

36. Сполука згідно з пунктом 30, де Азабіцикло є I, III або IV.

37. Сполука згідно з пунктом 36, де Азабіцикло є I і де R₂ є алкілом, галогенованим алкілом або заміщеним алкілом, або де Азабіцикло є III або IV, і де R₂₋₃ є H, алкілом або заміщеним алкілом.

38. Сполука згідно з пунктом 37, де сполукою є N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід; N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід; N-(2-азабіцикло [2.2.1]гепт-6-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є її чистим енантіомером або рацемічною сумішшю.

39. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-38 і фармацевтично прийнятний експіріент.

40. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 39, виконана у формі для ректального, місцевого, перорального, сублінгвального або парентерального введення.

41. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 39, яка відрізняється тим, що добова доза згаданої сполуки складає від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла згаданого ссавця.

42. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 39, яка відрізняється тим, що добова доза згаданої сполуки складає від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/кг ваги тіла згаданого ссавця.

43. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 39, що містить сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-38, фармацевтично прийнятний експіріент і, додатково, нейролептичний агент.

44. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 43, виконана у формі для ректального, місцевого, перорального, сублінгвального або парентерального введення.

45. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 43, яка відрізняється тим, що добова доза згаданої сполуки складає від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла згаданого ссавця.

46. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 43, яка відрізняється тим, що добова доза згаданої сполуки складає від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/кг ваги тіла згаданого ссавця.

47. Застосування сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-38 для виготовлення медикаменту для лікування захворювання або стану, де ссавець повинен одержати симптоматичне полегшення від введення терапевтично ефективної кількості агоніста рецептора $\alpha 7$ нікотинацетилхоліну.

48. Застосування згідно з пунктом 47, де захворюванням або станом є дефіцит когнітивних функцій і дефіцит уваги, викликані хворобою Альцгеймера, нейродегенерація, обумовлена такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передстарече слабоумство (незначне когнітивне погіршення) або старече слабоумство.

49. Застосування згідно з пунктом 47, де захворюванням або станом є шизофренія або психоз.

50. Застосування згідно з пунктом 49, де ссавець повинен одержати симптоматичне полегшення від введення терапевтично ефективної кількості агоніста рецептора $\alpha 7$ нікотинацетилхоліну і нейроле-

птичного агента через терапевтично ефективні проміжки часу.

51. Застосування згідно з пунктом 47, де захворюванням або станом є депресія, тривога, загальна тривога або посттравматичний стрессиндром.

52. Застосування згідно з пунктом 47, де захворюванням або станом є дефіцит уваги або гіперактивний дефіцит уваги.

53. Застосування згідно з пунктом 47, де захворюванням або станом є розлади настрою і емоційні розлади, аміотрофічний латеральний склероз, розлади особистого сприйняття, травматичне ушкодження мозку, поведінкові і когнітивні проблеми обумовлені раком мозку, слабоумство внаслідок СНІДу, слабоумство обумовлене синдромом Дауна, слабоумство обумовлене хворобою Леві-Боді, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, тардивна дискінезія, хвороба Піка, дисрегуляція прийому їжі включаючи булемію і нервову анорексію, симптоми відміни, обумовлені відміною куріння і відміною прийняття наркотиків, синдром Джілли-Тоуретта, вікова макулярна дегенерація, глаукома, нейродегенерація, обумовлена глаукомою або симптоми, обумовлені болем.

54. Спосіб лікування захворювання або стану у ссавця, який цього потребує, що полягає у введенні ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-38.

55. Спосіб згідно з пунктом 54, де захворюванням або станом є дефіцит когнітивних функцій і дефіцит уваги викликані хворобою Альцгеймера, нейродегенерація, обумовлена такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передстарече слабоумство (незначне когнітивне погіршення) або старече слабоумство.

56. Спосіб згідно з пунктом 54, де захворюванням або станом є шизофренія або психоз.

57. Спосіб згідно з пунктом 56, що полягає у введенні ссавцеві терапевтично ефективних кількостей агоніста рецептора $\alpha 7$ нікотинацетилхоліну і нейролептичного агента через терапевтично ефективні проміжки часу.

58. Спосіб згідно з пунктом 54, де захворюванням або станом є депресія, тривога, загальна тривога або посттравматичний стрессиндром.

59. Спосіб згідно з пунктом 54, де захворюванням або станом є дефіцит уваги або гіперактивний дефіцит уваги.

60. Спосіб згідно з пунктом 54, де захворюванням або станом є розлади настрою і емоційні розлади, аміотрофічний латеральний склероз, розлади особистого сприйняття, травматичне ушкодження мозку, поведінкові і когнітивні проблеми обумовлені раком мозку, слабоумство внаслідок СНІДу, слабоумство обумовлене синдромом Дауна, слабоумство обумовлене хворобою Леві-Боді, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, тардивна дискінезія, хвороба Піка, дисрегуляція прийому їжі включаючи булемію і нервову анорексію, симптоми відміни обумовлені відміною куріння і відміною прийняття наркотиків, синдром Джілли-Тоуретта, вікова макулярна дегенерація, глаукома, нейродегенерація обумовлена глаукомою або симптоми обумовлені болем.

Нікотинацетилхолінові рецептори (nAChRs) відіграють важливу роль в діяльності центральної нервової системи (ЦНС). Зокрема, відомо, що вони втягнуті в когнітивні процеси, процеси навчання, впливають на настрій, емоції і мають нейропротективну активність. Існує декілька типів нікотинацетилхолінових рецепторів і кожен з них відіграє різну роль в регулюванні функцій ЦНС. Нікотин діє на всі такі рецептори і має різноманітну активність. На жаль, не всі види активності є бажаними. Насправді, однією з найменш бажаних властивостей нікотину є звикання до нього і низьке співвідношення між ефективністю і безпекою. Представлений винахід стосується молекул, що мають більший вплив на $\alpha 7$ nAChRs порівняно з іншими спорідненими членами цієї великої родини лігандокерованого рецептора. Таким чином, винахід забезпечує сполуки, що є активними лікарськими засобами з найменшими сторонніми проявленнями.

Зазвичай, рецептори на поверхні клітини є відмінними і діючими цілями для лікарського засобу. nAChRs включають велику родину лігандокерованих іонних каналів, що контролюють нейрональну активність і функції мозку. Ці рецептори мають пентамерну структуру. У ссавців, ген цієї родини складається з дев'яти альфа і чотирьох бета субодиниць, що складені таким чином, що утворюють велику кількість підтипів рецепторів, які мають характерну фармакологію. Ацетилхолін є ендогенним регулятором всіх підтипів, в той час як нікотин неспецифічно активує всі nAChRs.

$\alpha 7$ nAChR є одним з рецепторів системи, що є складною цілью для тестування. Нативний $\alpha 7$ nAChR не експресується стабільно в більшості ліній клітин ссавця [Cooper і Millar, J. Neurochem., 1997, 68(5):2140-51]. Іншою особливістю, що робить функціональні дослідження $\alpha 7$ nAChR багатобічними є те, що рецептор швидко (100 мілісекунд) інактивується. Ця швидка інактивація найбільше обмежує функціональні дослідження, що можуть бути використані для вимірювання активності каналів.

Нещодавно, Eisele et al. встановили, що хімерний рецептор, що утворюється між N-термальним лігандом зв'язування домену $\alpha 7$ nAChR [Eisele et al., Nature, 366(6454), p.479-83, 1993] і порою, що утворюється C-термінальним доменом 5-HT₃ рецептора. Добре експресується в Xenopus ооцитах, і в той же час зберігається чутливість до нікотинного агоністу. Eisele et al. використовували N-кінець пташиної (курячої) форми $\alpha 7$ nAChR рецептора і C-кінець мишачої форми 5-HT₃ гену. Однак, за фізіологічних умов $\alpha 7$ nAChR є кальцієвим каналом, в той час як 5-HT₃R є натрієвим і калієвим каналом. Насправді, Eisele et al. встановили, що курячий $\alpha 7$ nAChR/мишачий 5-HT₃R ведуть зовсім по-різному, ніж нативний $\alpha 7$ nAChR з порою, що не пропускає кальцій, але фактично блокується іонами кальцію. [У WO 00/73431 A2] повідомляється про дослідження умов за яких 5-HT₃R може пропу-

скати кальцій. Це дослідження може бути використано для дослідження агоністичної активності цього рецептора.

[Патент US 6,054,464] описує азабіциклічні естери карбамінових кислот корисні в терапії, особливо при лікуванні або профілактиці психотичних розладів і погіршенні розумових здібностей, також як і проміжні сполуки і застосування як проміжних сполук в синтезі.

[Патент US 5,977,144] описує композиції бензиліден- і циннаміден-анабазеїнів і способи використання цих композицій для лікування станів обумовлених дефектами або порушеннями нікотинних підтипів рецепторів мозку. Ці композиції націлені на $\alpha 7$ підтип рецептора з незначною активацією або відсутністю активації $\alpha 4\beta 2$ або інших підтипів рецептора.

[Патент US 5,599,937] описує гетероароматичні хінуклідини, що використовуються для лікування захворювань, що залежать від дії мускаринового рецептора.

[Патент US 5,561,149] описує використання моно або бициклічних карбоциклічних або гетероциклічних карбоциклічних кислот, естерів або амідів або імідазолікарбозолів у виробництві медикаментів придатних для лікування обумовлених стресом психіатричних розладів, для збільшення уваги, для лікування риніту або серотонініндукованих розладів і/або спільного введення з іншими активними інгредієнтами для збільшення їх біодоступності, або для назального введення.

[Патент US 5,543,426] описує використання деяких 3,7-дизаміщених індолів для лікування депресії або когнітивних розладів.

[Патент US 5,434,161] описує імідазопіридини як антагоністи серотонінергічної 5-HT₃.

[Патент US 5,362,740] описує дигідробензофуранкарбоксаміди корисні для лікування розладів ЦНС, але розладів рухливості, і/або емісії і/або болю в ссавців, і/або мігрени.

[Патент US 5,352,685] описує похідні тієно[3,2-b]піридину ефективні при попередженні і терапевтичному лікуванні симптомів викликаних шлунковим гіпанакінезом, таких як печія, ненормальна збільшення чутливості, анорексія, неприємні почуття у верхньому відділі черевної порожнини, абдоміналія, нудота, блювота і т.і., що викликають захворювання, такі як гострий і хронічний гастрит, виразка шлунку і дванадцятипалої кишки, гастроневроз, гастроптоз і т.і..

[Патент US 5,342,845] описує похідні індолу і лікарські засоби. Як описується, сполуки винаходу є ефективними як регулятори гастроінтестинальної моторики, засоби для лікування мігрени, психотропні або седативні засоби і для лікування слабості або ортостатичної гіпотензії.

[Патент US 5,322,951] описує деякі похідні 1-(2,3-дигідроіндол)карбонілу корисні для одержання 1-(2,3-дигідро)-1-карбоксамідів, що мають активність антагоністів 5-HT M-рецептора.

[Патент US 5,272,154] описує 3,7-заміщені індоли і індазоли і фармацевтичні композиції, що їх

містять і описуються, що вони є корисними для лікування психіатричних розладів.

[Патент US 5,217,975] описує азабіциклічні сполуки для лікування слабоумства.

[Патент US 5,039,680] описує антагоністи 5-HT₃ для попередження або зменшення залежності від агентів, що викликають залежність.

[Патент US 5,001,133] описує заміщені гетероциклічні бензаміди і естери, що є антагоністами серотоніну М.

[Патент US 4,985,437] описує використання деяких сполук, які діють як антагоністи 5-гідрокситриптаміну (5-HT) в 5-HT₃ рецепторах для лікування когнітивних розладів, таких як дефіцит уваги і пам'яті і станів слабоумства.

[Патент US 4,983,600] описує гетероциклічні сполуки корисні як 5-HT₃ антагоністи.

[Патент US 4,973,594] описує використання сполук, які діють як антагоністи 5-гідрокситриптаміну (5-HT) в 5-HT₃ рецепторах для лікування депресії.

[Патент US 4,937,247] описує 1-ациліндазоли, що як описується, мають активність антагоністу 5-HT₃.

[Патент US 4,935,511] описує бензоксазин і бензоксазепінкарбоксамідні антагоністи 5-HT₃, які впливають на ЦНС, мають протиблювотну і шлунковопрокінетичну активність і які не мають значної спорідненості до D₂ рецептора.

[Патент US 4,921,982] описує 5-галоген-2,3-дигідро-2,2-диметилбензофуран-7-карбонові кислоти, які є корисними як проміжні сполуки для одержання 5-HT₃ антагоністів.

[Патент US 4,920,219] описує заміщені насичені і ненасичені індолхіноліни і бензазепінкарбоксаміди і їх використання як 5-HT₃ антагоністів, що мають вплив на ЦНС і мають гастропрокінетичну активність слабшу за будь-яке зв'язування D₂ рецептора.

[Патент US 4,920,127] описує заміщені індоли і їх використання як антагоністів 5-HT₃ рецептора.

[Патент US 4,910,193] описує лікування гастроінтестинальних розладів.

[Патент US 4,888,353] описує карбоксаміди корисні як протиблювотні або протипсихотичні агенти.

[Патент US 4,882,327] описує деякі гетероциклічні N-заміщені карбоксаміди, що мають активність антагоністу 5-HT₃ рецептора.

[Патент US 4,845,092] описує спосіб лікування внутрішнього болю у ссавців, включаючи людей.

[Патент US 4,835,162] описує агоністи і антагоністи нікотину як замітники куріння.

[Патент US 4,822,795] описує фармацевтично корисні естери і аміди.

[Патент US 4,803,199] описує фармацевтично корисні естери і аміди гетероциклічних кислот або алкіленмісточкові піридини як антагоністи серотоніну М.

[Патент US 4,798,829] описує похідні 1-азабіцикло[3.2.2]нонану, що збільшують моторику шлунку і/або мають протиблювотну активність і/або активність антагоністу 5-HT рецептора.

[Патент US 4,797,406] описує аміди і естери, що містять місточкові піперидини і корисні як антагоністи серотоніну М.

[Патент US 4,721,720] описує спосіб лікування емісії, тривоги і/або синдрому подразненого кишечника.

[Патент US 4,612,319] описує місточкові хінолізинідиніламіді, композиції, що їх містять і способи їх використання.

[Патент US 4,605,652] описує спосіб покращення пам'яті або корегування дефіциту пам'яті з використанням ариламідів (і арилтіоамідів) азабіциклоалканів і їх фармацевтично прийнятних кислотноадитивних солей, гідратів і алкоголятів.

[WO 01/60821 A1] описує нові біарилкарбоксаміди і їх використання в терапії, особливо при профілактичному лікуванні психотичних станів і станів погіршення інтелектуальних здібностей.

[WO 01/36417 A1] описує нові похідні N-азабіциклоаміду і їх використання в терапії, особливо при профілактичному лікуванні психотичних розладів і розладів погіршення інтелектуальних здібностей.

[WO 00/73431 A2] описує два дослідження зв'язування для безпосереднього вимірювання спорідненості і селективності сполук $\alpha 7$ nAChR і 5-HT₃R. Спільне використання цих функціональних досліджень і досліджень зв'язування може бути використане для визначення сполук, що є селективними агоністами $\alpha 7$ nAChR.

[WO 99/20633] описує похідні бензоазину, що мають активність антагоністів 5-HT₃/5-HT₄ рецепторів.

[WO 97/35860] описує нові похідні бензімідазолу, що мають спорідненість до серотонінергічних 5-HT₃/5-HT₄ рецепторів.

[WO 96/33186] описує заміщені похідні дигідробензофурану як 5-HT₄ агоністи.

[WO 95/27490] описує антагоністи серотоніну (5-HT₃) для лікування фіброміалгії.

[WO 95/04742] описує тропіл 7-азаіндол-3-ілкарбоксаміди як протикашлеві агенти.

[WO 92/10494] описує нові сполуки, що є антагоністами 5-HT₃ рецептора.

[WO 91/17161] описує аміди і естери ізохіоліну як антагоісти 5-HT₃ рецептора.

[WO 91/09593] описує 5-HT₃ антагоністи для лікування нудоти, брадикардії або гіпотензії викликані нестабільністю міокарду.

[WO 90/14347 A як згадується в Chemical abstract 1991:143,158] описує похідні N-хінуклідиніл-індолкарбоксаміду як протиблювотні агенти.

[EP 512 350 A2] описує 3-(індоліл-2-карбоксамідо)хінуклідини корисні для лікування захворювань, що характеризуються надмірною або збільшеною чутливістю до серотоніну, наприклад, психоз, нудота, блювота, слабоумство або інші когнітивні захворювання, мігрень, діабет. Сполуки можуть бути використані для контролювання тривоги, агресії, депресії і болю. Сполуки, як описується, діють як антагоністи серотоніну 5-HT₃.

[EP 496 064 A1] описує спосіб одержання похідних заміщених бензофуранів. Описані сполуки є корисними як антагоністи 5-HT₃ рецептора.

[EP 483 836 A1] описує похідні піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонової кислоти, спосіб їх одержання і антагоністи рецептора серотоніну, що їх

містять, як активні інгредієнти.

[DE 3810552 A1] описує естери і аміді індоліл-, бензо[б]тіофеніл-, бензо[б]фуранкарбонових кислот або 4-аміно-2-метокси-бензойних кислот з N-гетероциклічними або N-гетеробіциклічними спиртами або амінами. Сполуки, що там описуються, зменшують біль, особливо, мігрень, діють як протиаритмічні агенти при шлунково-кишкових захворюваннях, розладах шлунку, виразковому гастриті, болі жовчного міхура, спастичній товстій кишці, хворобі Крона, виразковому коліті, карциноїдному синдромі, діареї різних типів. Також описується, що сполуки, діють як агенти, що попереджають спустошенню шлунка, контролюють гастродуоденальні і гастроєзофагеальні відливи, використовуються при лікуванні порушень езофагеальної рухливості, грижі стравоходного отвору діафрагми, серцевої недостатності, гіпотонічного шлунку, паралітичної кишкової непрохідності, маніакально-депресивного психозу і інших психозів. Також описується, що сполуки корисні при лікуванні стресвикликаних захворювань, постаріння і для збільшення назальної абсорбції інших агентів, наприклад, при лікуванні блювоти.

[B Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11 (2001) 319-321], обговорюються 5-HT₃ антагоніст - тропісетрон (ICS 205-930) як сильний і селективний частковий агоніст α7 нікотинного рецептора.

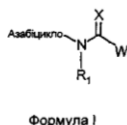
[B Behavioral Brain Res., 113 (2000) 169-181], обговорюється, що мозковий α7 нікотинний рецептор може бути важливою терапевтичною цілью для лікування хвороби Альцгеймера використовуючи DMXBA, який відомий як GTS-21.

[B Bioorg. & Med. Chem. Lett. 9 (1999) 1895-1900], обговорюється відкриття високоактивних функціонально селективних мускаринових M1 агоністів.

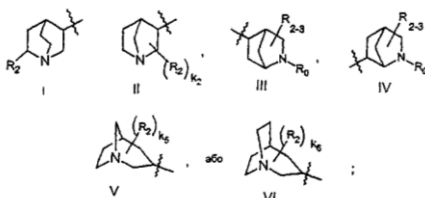
[B Bioorg. & Med. Chem. Lett. 4 (1994) 695-698], обговорюється піразоло[1,5-a]піридині і піразоло[1,5-b]піридазині як 5-HT₃ антагоністи.

[B Eur. J Med. Chem., 34 (1999) 415-422], обговорюються аміді і естери бензімідазол-2-карбонової кислоти як новий структурний клас 5-HT₃ лігандів.

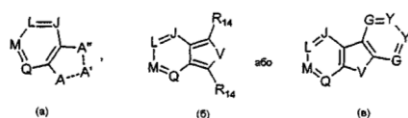
Представлений винахід описує сполуки формули I:



де Азабіцикло є



W є



при умові, що зв'язок між -C(=X)-групою і W групою може бути приєднаний до будь-якого доступного атому вуглецю в межах W групи згідно з R₃, R₆ і R₁₅;

X є O або S;

R₀ є H, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом або галогенованим нижчим алкілом;

кожен R₁ є H, алкілом, циклоалкілом, галогенованим алкілом, заміщеним фенілом або заміщеним нафтилом;

кожен R₂ є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, арилом, F, Cl, Br, I або R₂ відсутній, при умові, що k₂, k₅ або k₆ є 0;

R₂₋₃ є H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, F, Cl, Br або I;

k₂ є 0 або 1;

k₅ і k₆ є, незалежно, 0, 1 або 2;

A---A'---A'' є N(R₄)-C(R₃)=C(R₃), N=C(R₃)-C(R₁₅)₂, C(R₃)=C(R₃)-N(R₄), C(R₃)₂-N(R₄)-C(R₃)₂, C(R₁₅)₂-C(R₃)=N, N(R₄)-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-C(R₃)₂-N(R₄), O-C(R₃)=C(R₃), O-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-O-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-O, C(R₃)₂-C(R₃)₂-O, S-C(R₃)=C(R₃), S-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-S-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-S або C(R₃)₂-C(R₃)₂-S;

кожен R₃ є, незалежно, зв'язком до ядра молекули, при умові, що тільки один R₃, а не R₆ або R₁₅, також є згаданим зв'язком, H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, -CN, -NO₂, F, Br, Cl, I, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₁₉, -S(O)₂R₁₉, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, арилом, R₇ або R₉;

J, L, M, і Q є N або C(R₆), при умові, що тільки один з J, L, M або Q є N, а інші є C(R₆), крім того, при умові, що коли ядро молекули приєднане до піридинільного замісника в M, Q є C(H), і, крім того, при умові, що це є тільки одне приєднання до ядра молекули;

G і Y є C(R₆), при умові, що коли молекула приєднана до фенільного замісника в Y, G є CH;

R₄ є H, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇ або R₉;

кожен R₅ є, незалежно, H, нижчим алкілом або нижчим алкенілом;

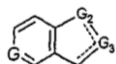
кожен R₆ є, незалежно, H, F, Br, I, Cl, -CN, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -N(R₅)₂ або зв'язком до ядра молекули, при умові, що тільки один R₆ є зв'язком і R₃ або R₁₅ не є згаданим зв'язком;

V вибирають з O, S або N(R₄);

R₇ є 5-членними гетероароматичними моноциклічними замісниками, що містять в кільці 1-3 гетероатоми, які незалежно вибирають з групи, що містить =N-, -N(R₁₇)-, -O- і -S-, і що має 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I або R₇ є 9-членними циклоконденсованими замісниками, що мають 6-членне кільце приконденсоване до 5-членного кільця, що включає формулу



де G₁ є O, S або NR₁₇,



де $G \in C(R_{16})$ або N , і кожен G_2 і G_3 незалежно вибирають з $C(R_{16})_2$, $C(R_{16})$, O , S , N і $N(R_{18})$, при умові, що обидва G_2 і G_3 не є одночасно O , одночасно S або одночасно O і S або



де $G \in C(R_{16})$ або N , і кожен G_2 і G_3 незалежно вибирають з $C(R_{16})_2$, $C(R_{16})$, O , S , N , і $N(R_{17})$, кожен 9-членний циклоконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з R_{18} і, крім того, має 0-3 замісник(и), які незалежно вибирають з F , Cl , Br або I , де R_7 замісник приєднаний до інших замісників, як визначено у формулі I, в будь-якому положенні на будь-якому кільці як дозволяє валентність;

кожен R_8 є, незалежно, H , алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R_7 , R_9 , фенілом або заміщеним фенілом;

R_9 є 6-членними гетероароматичними моноциклічними замісниками, що містять в кільці 1-3 гетероатоми, які вибирають з $=N-$, і мають 0-1 замісник, який вибирають з R_{18} і 0-3 замісник(и), які незалежно вибирають з F , Cl , Br або I або R_9 є 10-членними гетероароматичними бициклічними замісниками, що містять в одному або обох кільцях 1-3 гетероатоми, які вибирають з $=N-$, включаючи, але не обмежується, хінолініл або ізохінолініл, кожен 10-членний циклоконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з R_{18} і 0-3 замісник(ів), які незалежно вибирають з F , Cl , Br або I , і що має зв'язок безпосередньо або безпосередньо приєднаний до ядра молекули, коли дозволяє валентність;

кожен R_{10} є, незалежно, H , алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R_{13} , циклоалкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R_{13} , гетероциклоалкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R_{13} , галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, фенілом або заміщеним фенілом;

кожен R_{11} є, незалежно, H , алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом або галогенованим гетероциклоалкілом;

R_{12} є $-NO_2$, $-CN$, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним алкілом, заміщеним циклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ або $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$;

R_{13} є $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ або $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$;

кожен R_{14} є H , алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, F , Br , Cl , I , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})_2$, $-$

SR_{19} , $-S(O)_2R_{19}$, $-C(O)R_{19}$, $-CO_2R_{19}$, арилом, R_7 або R_9 ;

кожен R_{15} є, незалежно, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, F , Br , Cl , I , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})_2$, $-SR_{19}$, $-CO_2R_{19}$, арилом, R_7 , R_9 або зв'язком до ядра молекули, при умові, що тільки один R_{15} , а не R_6 або R_3 є згаданим зв'язком;

кожен R_{16} є, незалежно, H , алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним алкілом, заміщеним циклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, F , Cl , Br , I , $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$ або зв'язком безпосередньо або безпосередньо приєднаним до ядра молекули, при умові, що існує тільки один згаданий зв'язок до ядра молекули в 9-членному циклоконденсованому заміснику, крім того, при умові, що циклічний приконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, галогенованого алкілу, галогенованого циклоалкілу, галогенованого гетероциклоалкілу, заміщеного алкілу, заміщеного циклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-NO_2$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-CN$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ або $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$, і крім того, при умові, що циклічний приконденсований замісник має 0-3 замісник(и), які вибирають з F , Cl , Br або I ;

R_{17} є H , алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, фенілом, $-SO_2R_8$ або фенілом, що має 1 замісник, який вибирають з R_{18} і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F , Cl , Br або I ;

R_{18} є алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-CN$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-NO_2$, алкілом заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F , Cl , Br , I або R_{13} , циклоалкілом заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F , Cl , Br , I або R_{13} або гетероциклоалкілом заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F , Cl , Br , I або R_{13} ;

R_{19} є H , алкілом, циклоалкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним фенілом або заміщеним нафтилом;

або її фармацевтична композиція, фармацевтично прийнятна сіль, рацемічна суміш або чистий енантіомер.

Сполука формули I використовується для лікування захворювання або стану, де захворювання, розлади і/або стан є будь-яким одним або більшою кількістю або комбінацією наступних: когнітивні розлади і дефіцит уваги, що є симптомами хвороби Альцгеймера, нейродегенерація обумовлена такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передстарече слабоумство (незначне когнітивне погіршення), старече слабоумство, шизофренія, психоз, дефіцит уваги, гіперреактив-

ний дефіцит уваги, депресія, тривога, загальна тривога, посттравматичний стрессиндром, розлади настрою і емоційні розлади, аміотрофічний латеральний склероз, розлади особистого сприйняття, травматичне ушкодження мозку, поведінкові і когнітивні проблеми обумовлені раком мозку, слабоумство внаслідок СНІДу, слабоумство обумовлене синдромом Дауна, слабоумство обумовлене хворобою Леві-Боді, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, тардивна дискінезія, хвороба Піка, дисрегуляція прийому їжі включаючи булемію і нервову анорексію, симптоми відміни обумовлені відмовою куріння і відміною прийняття наркотиків, синдром Джілли-Тоуретта, вікова макулярна дегенерація, глаукома, нейродегенерація обумовлена глаукомою або симптоми обумовлені болем.

Втілення винаходу можуть включати одну або більшу кількість або комбінацію наступних умов.

Сполука формули I, де X є O. Сполука формули I, де X є S.

Сполука формули I, де Азабіцикло є будь-якою однією або більше з I, II, III, IV, V або VI.

Сполука формули I, де W є будь-якою однією або більше з (а), (б) або (в).

Сполука формули I, де W є будь-якою однією або більше з наступних: тієно[2,3-*b*]піридин-2-іл, тієно[2,3-*b*]піридин-5-іл, тієно[2,3-*b*]піридин-6-іл, тієно[3,2-*b*]піридин-2-іл, тієно[3,2-*b*]піридин-5-іл, тієно[3,2-*b*]піридин-6-іл, тієно[2,3-*c*]піридин-2-іл, тієно[2,3-*c*]піридин-5-іл, тієно[2,3-*c*]піридин-2-іл, тієно[3,2-*c*]піридин-6-іл, фууро[3,2-*c*]піридин-2-іл, фууро[3,2-*c*]піридин-6-іл, фууро[2,3-*b*]піридин-2-іл, фууро[2,3-*c*]піридин-5-іл, 2,3-дигідрофууро[2,3-*c*]піридин-5-іл, 1Н-піроло[2,3-*c*]піридин-5-іл, тієно[3,4-*c*]піридин-6-іл, бензотієно[3,2-*c*]піридин-3-іл, бензотієно[2,3-*c*]піридин-3-іл, бензофууро[3,2-*c*]піридин-3-іл або бензофууро[2,3-*c*]піридин-3-іл,

будь-який є, необов'язково, заміщеним по до 4 різним атомам вуглецю як дозволяє валентність і як дозволяють значення W: F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -OR₁₉, -SR₅, -SR₁₉, -N(R₅)₂, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₁₉, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, арилом, R₇, R₉,

і, крім того, будь-який є, необов'язково, заміщеним по азоту як дозволяють визначення W: алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇ або R₁₉, при умові, що один атом вуглецю використовується для зв'язування W з ядром молекули. Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що заміщення дозволяється порівнюючи назви замісників з дозволеними замісниками для W.

Сполука формули I, де (а), (б) або (в) є, необов'язково, заміщені як дозволяють визначення W по до чотирьох замісників: F, Br, Cl, I, -CN, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -N(R₅)₂, -C(O)R₅, -CO₂R₅, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₅, нижчий алкіл, нижчий заміщений алкіл або нижчий алкініл,

де R₁₀ є H, нижчим галогенованим алкілом або

нижчим алкілом, необов'язково, заміщеним -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁ або -NR₁₁S(O)₂R₁₁, де R₁₁ є H, нижчим алкілом, нижчим галогенованим алкілом, нижчий заміщеним алкілом. Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що коли -OR₁₉, -SR₁₉, -C(O)R₁₉ або -CO₂R₁₉ є дозволеним замісником, -OR₅, -SR₅, -C(O)R₅ або -CO₂R₅ також дозволяються завдяки групам в межах R₅, що є підгрупою, що є в R₁₉. Крім того, спеціаліст в цій галузі може визначити, які замісники дозволяються на вуглеці або азоті, що дозволено визначенням W.

Нижчий алкініл є нерозгалуженими і розгалуженими замісниками, що мають 2-4 атоми вуглецю і мають принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок.

Іншою групою сполуки формули I є сполуки, де R₁ є H, алкілом або циклоалкілом. Іншою групою сполук формули I є сполуки, де Азабіцикло є II, V або VI і де кожен k₂, k₅, і k₆ є, незалежно, 0 або 1. Іншою групою сполук формули I є сполуки, де R₂ є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом або відсутній, при умові, що k₂, k₅ або k₆ є 0. Іншою групою сполук формули I є сполуки, де R₁ є H або нижчим алкілом, і де R₂ є нижчим алкілом або відсутній, при умові, що k₂, k₅ або k₆ є 0.

Іншою групою сполук формули I є сполуки, де Азабіцикло є I і де R₂ є алкілом, галогенованим алкілом або заміщеним алкілом або де Азабіцикло є III або IV і де R₂₋₃ є H, алкілом або заміщеним алкілом.

Сполука формули I, де сполука є будь-якою однією або більше або комбінацією наступних, як її вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль, як її чистий енантіомер або рацемічна суміш:

Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
Екзо-4(R)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
Екзо-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
(+)-N-[ендо-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
(-)-N-[ендо-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)фууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
N-[(екзо)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]фууро[3,2-*c*]піридин-6-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[3,2-*c*]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[3,2-*c*]піридин-6-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)фууро[3,2-*c*]піридин-6-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2,3-дигідрофууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2,3-дигідрофууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигідрофууро[2,3-*c*]піридин-5-карбоксамід;

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-ил)-2,3-дигідрофуρο[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-хлорфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-хлорфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-7-хлорфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2-метилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2-метилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-метилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-метилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
(екзо)-N-[1-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-метилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
(3R,5R)-N-(1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-метилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-етилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-етилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-етилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фуро[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фуро[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фуро[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)фуро[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-ізопропілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-ізопропілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-ізопропілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-(метилсульфаніл)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-(метилсульфаніл)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-7-(метилсульфаніл)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[2,3-б]піридин-2-карбоксамід;

[illegible]

ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(екзо-(4S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-бромфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-бромфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-бромфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-[екзо-(4S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
 N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід; або
 N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід.

Для всіх визначених сполук, названий специфічний енантіомер не обмежує границі винаходу, але приведений як приклад. Названий специфічний енантіомер включає рацемічну суміш сполуки. Наприклад, названий екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід включає в межі представленого винаходу екзо-(рац)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід. Коли обговорюється частий енантіомер, сполука є рацемічною сумішшю або її чистий енантіомер. Коли Азабіцикло є II, чистими енантіомерами є екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил. Коли Азабіцикло є V, чистими енантіомерами є екзо-3(R),5(R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил.

Сполука формули I, де сполука є будь-якою однією або більше або комбінацією наступних, як її вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль, як її чистий енантіомер або рацемічна суміш:

N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-вінілфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-етинілфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-проп-1-інілфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(3-гідроксипроп-1-ініл)фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;

метил 3-(6-{[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-иламіно]карбоніл}фуоро[3,2-с]піридин-2-іл)проп-2-іноат;

2-(3-аміно-3-оксопроп-1-ініл)-N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]фуоро[3,2-с]піридин-6-

карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-ціанофуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-хлорфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-фторфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-йодфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-трифторметилфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метилтіо)фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метиламіно)фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(форміламіно)фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-[форміл(метил)аміно]фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-[(трифторацетил)аміно]фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-6-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]фуоро[3,2-с]піридин-2,6-дикарбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-формілфуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(трифторацетил)фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метилсульфоніл)фуоро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 метил 6-{[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-иламіно]карбоніл}фуоро[3,2-с]піридин-2-карбоксилат;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-вінілтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-етинілтієно[3,2-с]піримідин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-проп-1-інілтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(3-гідроксипроп-1-ініл)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 метил 3-(6-{[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-иламіно]карбоніл}тієно[3,2-с]піридин-2-іл)проп-2-іноат;

2-(3-аміно-3-оксопроп-1-ініл)-N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;

N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-ціанотієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-хлортієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-фтортієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-йодтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-трифторметилтієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метилтіо)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(метиламіно)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
 N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-2-(форміламіно)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;

карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(азетидин-1-ілкарбоніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-формілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
3-ацетил-N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(трифторацетил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[(феніл)сульфоніл]фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(метилсульфоніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-етилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-етинілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-проп-1-інілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-ціанофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-фторфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-хлорфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-бромфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-йодфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-трифторметилфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-меркаптофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(метилтіо)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(метиламіно)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(форміламіно)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
2-(ацетиламіно)-N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
2-(ацетил(метил)аміно)-N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-[(трифторацетил)аміно]фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(бензоїламіно)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(діетиламіно)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(діізопропіламіно)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(піролідин-1-іл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(піперидин-1-іл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(морфолін-4-іл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-(тіоморфолін-4-іл)фууро[2,3-с]піридин-5-

хлортієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
бромтієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
йодтієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
трифторметилтієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
меркаптотієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(метилтіо)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(метиламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(форміламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
3-(ацетиламіно)-N-((3R,5R)-1-
азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
3-(ацетил(Метил)аміно)-N-((3R,5R)-1-
азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
[(трифторацетил)аміно]тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(бензоїламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(діетиламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(діізопропіламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(піролідін-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(піперидин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(морфолін-4-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(тіоморфолін-4-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(піперазин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(4-
метилпіперазин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(циклопропіламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
диметиламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(піролідін-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(піперазин-1-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[(4-
метилпіперазин-1-іл)-карбоніл]тієно[2,3-с]піридин-
5-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-
(морфолін-4-ілкарбоніл)тієно[2,3-с]піридин-5-
карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-

N-(1-(6-метил)азабікло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід;

N-6-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]фуро[3,2-с]піридин-2,6-дикарбоксамід;
2-ацетил-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
метил 6-[(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-иламіно)карбоніл]фуро[3,2-с]піридин-2-карбоксилат;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-вінілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-етинілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-проп-1-інілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-ціанофуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-фторфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-йодфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-трифторметилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
3-(ацетиламіно)-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-(піролідин-1-іл)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-[диметиламіно]фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-5-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]фуро[2,3-с]піридин-3,5-дикарбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-формілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
3-ацетил-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
метил 5-[(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-иламіно)карбоніл]фуро[2,3-с]піридин-3-карбоксилат;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-етинілфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-проп-1-інілфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-ціанофуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-фторфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-хлорфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-бромфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-йодфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-трифторметилфуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
2-(ацетиламіно)-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-(піролідин-1-іл)фуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-[диметиламіно]фуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
N-6-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]фуро[3,2-с]піридин-2,6-дикарбоксамід;
2-ацетил-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фуро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід;
метил 6-[2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-иламіно)карбоніл]фуро[3,2-с]піридин-2-карбоксилат;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-

вінілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-
етинілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-проп-1-
інілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-
ціанофуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-
фторфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-
йодфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-
трифторметилфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
3-(ацетиламіно)-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-
ил)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-(піролідин-1-
іл)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-
[диметиламіно]фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
N-5-[1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-
ил]фуро[2,3-с]піридин-3,5-дикарбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-
формілфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід;
3-ацетил-N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-
ил)фуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід; або
метил 5-[2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-
иламіно]карбоніл]фуро[2,3-с]піридин-3-
карбоксилат.

Сполука формули I, де сполука є будь-якою однією або більше або комбінацією наступних, як її вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль, як її чистий енантіомер або рацемічна суміш:

N-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,4-
с]піридин-6-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-
ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-
ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід; або
N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[3,4-
с]піридин-6-карбоксамід.

Сполука формули I, де сполука є будь-якою однією або більше або комбінацією наступних, як її вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль, як її чистий енантіомер або рацемічна суміш:

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід;
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід; або
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід.

Сполука формули I, де сполука є будь-якою однією або кількома або комбінацією наступних, як її вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль, як її чистий енантіомер або рацемічна суміш:

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил][1]бензофуоро[2,3-с]піридин-3-карбоксамід; або
N-[екзо-4(S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил][1]бензотієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід.

Сполука формули I, де сполука є будь-якою однією або більше або комбінацією наступних, як її вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль, як її чистий енантіомер або рацемічна суміш:

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід;

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід; або

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід.

Наступним втіленням представленого винаходу є сполуки представленого винаходу, фармацевтичну композицію, що містить активні сполуки як вільну основу або як фармацевтично прийнятна сіль і фармацевтично прийнятний носій, і способи лікування вказаних захворювань.

В іншому аспекті, винаходом є лікування ссавця, що страждає на шизофренію або психоз шляхом введення сполук формули I у поєднанні з психотропними лікарськими засобами (так званими психотропними агентами). Сполуки представленого винаходу і психотропні лікарські засоби можуть бути введенні одночасно або окремо. Коли сполуки представленого винаходу і психотропні лікарські засоби вводяться одночасно, вони можуть бути введенні в одну фармацевтичну композицію. Альтернативно, дві окремі композиції, тобто, одна містить сполуки представленого винаходу, а інша містить психотропні лікарські засоби, можуть бути введенні одночасно.

Наступну втілення представленого винаходу забезпечує спосіб, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки представленого винаходу або фармацевтичну композицію, що містить згадану сполуку ссавцеві.

Представлений винахід також включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний екціпієнт. Фармацевтична композиція водиться ректально, місцево, перорально, сублінгвально або парентерально з терапевтично ефективним інтервалом.

Фармацевтична композиція вводиться для вивільнення сполуки представленого винаходу в кількості від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг ваги тіла згаданого ссавця на день.

Фармацевтична композиція також вводиться для вивільнення сполуки представленого винаходу в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 50мг/кг ваги тіла згаданого ссавця на день.

Фармацевтична композиція містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, психотропний агент і фармацевтично прийнятний екціпієнт. Фармацевтична композиція вводиться незалежно від полису згаданої сполуки і згаданого агенту ректально, місцево, перорально, сублінгвально або парентерально через терапевтично ефективні інтервали. Фармацевтична композиція вводиться для вивільнення сполуки представленого винаходу в кількості від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг ваги тіла згаданого ссавця на день. Фармацевтична композиція також вводиться для вивільнення сполуки представленого винаходу в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 50мг/кг ваги тіла згаданого ссавця на день.

Представлений винахід також включає вико-

ристання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для одержання медикаменту для лікування захворювання або стану, де ссавець повинен одержувати симптоматичне полегшення від введення терапевтично ефективної кількості агоністу $\alpha 7$ нікотинацетилхолінового рецептора.

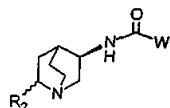
Представлений винахід також включає використання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для одержання медикаменту для лікування захворювання або стану, де ссавець повинен одержувати симптоматичне полегшення від введення терапевтично ефективної кількості агоністу $\alpha 7$ нікотинацетилхолінового рецептора, де захворювання або стан є будь-яким одним або більшою кількістю або комбінацією наступних: когнітивні розлади і дефіцит уваги, що є симптомами хвороби Альцгеймера, нейродегенерація обумовлена такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передстарече слабоумство (незначне когнітивне погіршення), старече слабоумство, шизофренія, психоз, дефіцит уваги, гіперреактивний дефіцит уваги, депресія, тривога, загальна тривога, посттравматичний стрессиндром, розлади настрою і емоційні розлади, аміотрофічний латеральний склероз, розлади особистого сприйняття, травматичне ушкодження мозку, поведінкові і когнітивні проблеми обумовлені раком мозку, слабоумство внаслідок СНІДу, слабоумство обумовлене синдромом Дауна, слабоумство обумовлене хворобою Леві-Боді, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, тардивна дискінезія, хвороба Піка, дисрегуляція прийому їжі включаючи булемію і нервову анорексію, симптоми відміни обумовлені відміною куріння і відміною прийняття наркотиків, синдром Джіллі-Тоуретта, вікова макулярна дегенерація, глаукома, нейродегенерація обумовлена глаукомою або симптоми обумовлені болем.

Представлений винахід також включає спосіб лікування захворювання або стану у ссавця, який цього потребує, де ссавець повинен одержувати симптоматичне полегшення від введення агоністу $\alpha 7$ нікотинацетилхолінового рецептора, що полягає у введенні ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

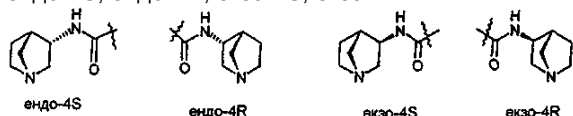
Представлений винахід також включає спосіб лікування захворювання або стану у ссавця, який цього потребує, що полягає у введенні ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де захворювання або стан є будь-яким одним або більшою кількістю або комбінацією наступних: когнітивні розлади і дефіцит уваги, що є симптомами хвороби Альцгеймера, нейро дегенерація обумовлена такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передстарече слабоумство (незначне когнітивне погіршення), старече слабоумство, шизофренія, психоз, дефіцит уваги, гіперреактивний дефіцит уваги, депресія, тривога, загальна тривога, посттравматичний стрессиндром, розлади настрою і емоційні розлади, аміотрофічний латеральний склероз, розлади особистого сприйняття, травматичне ушкодження мозку, поведінкові і когнітивні проблеми обумовлені раком мозку, слабоумство внаслідок СНІДу, слабоумство обумовлене синдромом Дауна, слабоумство обумовлене хво-

роботою Леві-Боді, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, тардивна дискінезія, хвороба Піка, дисрегуляція прийому їжі включаючи булемію і нервову анорексію, симптоми відміни обумовлені відміною куріння і відміною прийняття наркотиків, синдром Жіллі-Тоуретта, вікова макулярна дегенерація, глаукома, нейродегенерація обумовлена глаукомою або симптоми обумовлені болем.

Сполуки формули I (Азабіцикло є I) мають оптичноактивні центри на хінуклідиновому кільці. Сполуки представленого винаходу включають хінуклідини з 3R конфігурацією і також включають рацемічні суміші, окремі стереоізомери і композиції різного ступеня стереохімічної чистоти. Наприклад, і не для обмеження, сполуки формули I включають сполуки з наступною стереоспецифічністю:



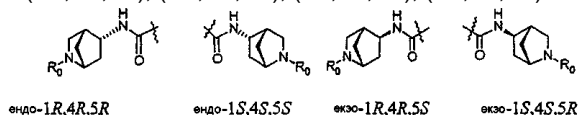
Сполуки формули I (Азабіцикло є II) мають оптично активний центр(и) на [2.2.1] азабіциклічному кільці при C3 і C4. Рамки цього винаходу включають рацемічні суміші різних ступіней стереохімічної чистоти, окремі стереоізомери і композиції різного ступеня стереохімічної чистоти формули I і є ендо-4S, ендо-4R, екзо-4S, екзо-4R:



51

Ендо-ізомер є ізомером, в якому неводні замісники при C3 [2.2.1] азабіциклічної сполуки розташовані по один бік найбільшого з двох містків, що залишились. Екзо-ізомер є ізомером, в якому неводні замісники при C3 [2.2.1] азабіциклічної сполуки розташовані по один бік найменшого з двох містків, що залишились. Таким чином, можуть існувати чотири окремі ізомери: екзо-4(R), екзо-4(S), ендо-4(R) і ендо-4(S).

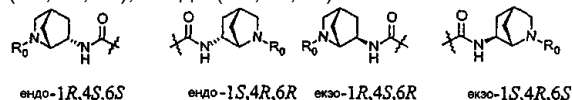
Сполуки формули I (Азабіцикло III) мають оптично активний центр(и) на [2.2.1] азабіциклічному кільці на C1, C4 і C5. Рамки цього винаходу включають рацемічні суміші різних ступіней стереохімічної чистоти, окремі стереоізомери і композиції різного ступеня стереохімічної чистоти формули I і є (1R,4R,5S), (1R,4R,5R), (1S,4S,5R), (1S,4S,5S):



Ендо-ізомер є ізомером, в якому неводні замісники при C5 [2.2.1] азабіциклічної сполуки розташовані по один бік найбільшого з двох містків, що залишились. Екзо-ізомер є ізомером, в якому неводні замісники при C5 [2.2.1] азабіциклічної сполуки розташовані по один бік найменшого з двох містків, що залишились. Таким чином, можуть існувати чотири окремі ізомери: екзо-(1R,4R,5S), екзо-(1S,4S,5R), ендо-(1S,4S,5S), ендо-(1R,4R,5R).

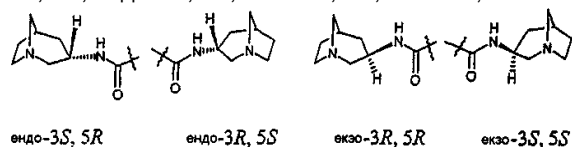
Сполуки формули I (Азабіцикло IV) мають оптично активний центр(и) на [2.2.1] азабіциклічному кільці на C1, C4 і C6. Рамки цього винаходу вклю-

чають рацемічні суміші різних ступіней стереохімічної чистоти, окремі стереоізомери і композиції різного ступеня стереохімічної чистоти формули I і є екзо-(1S,4R,6S), екзо-(1R,4S,6R), ендо-(1S,4R,6R), і ендо-(1R,4S,6S):

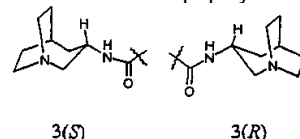


Ewdo-ізомер є ізомером, в якому неводні замісники при C6 [2.2.1] азабіциклічної сполуки розташовані по один бік найбільшого з двох містків, що залишились. Екзо-ізомер є ізомером, в якому неводні замісники при C6 [2.2.1] азабіциклічної сполуки розташовані по один бік найменшого з двох містків, що залишились. Таким чином, можуть існувати чотири окремі ізомери: екзо-(1S,4R,6S), екзо-(1R,4S,6R), ендо-(1S,4R,6R), і ендо-(1R,4S,6S).

Сполуки формули I (Азабіцикло є V) мають оптично активний центр(и) на [3.2.1] азабіциклічному кільці на C3 і C5. Рамки цього винаходу включають рацемічні суміші різних ступіней стереохімічної чистоти, окремі стереоізомери і композиції різного ступеня стереохімічної чистоти формули I і є ендо-3S, 5R, ендо-3R, 5S, екзо-3R, 5R, еекзо-3S, 5S:



Сполуки формули I (Азабіцикло є VI) мають оптичноактивні центри [3.2.2] азабіциклічного кільця з одним центром на C3, коли R₂ відсутній. Рамки цього винаходу включають рацемічні суміші різних ступіней стереохімічної чистоти, окремі стереоізомери і композиції різного ступеня стереохімічної чистоти формули I і є 3(S) і 3(R):



3(S)

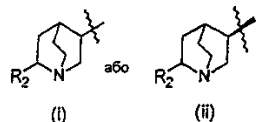
3(R)

Сполуки представленого винаходу, що мають специфічну стереохімію мають різні рівні активності і, що для даної сукупності значень замісників один ізомер може бути переважним, ніж інші ізомери. Хоча бажано, щоб стереохімічна чистота була як найбільше можливою, абсолютна чистота не потрібна. Цей винахід включає рацемічні суміші і композиції з різними ступенями стереохімічної чистоти, коли Азабіцикло є заміщеним тільки амід/тіоамід або є заміщеним замісниками, на додаток, до амід/тіоамід, наприклад, R₂ є алкілом. Коли посилаються на рацемічні суміші і композиції, це означає, що рацемічні суміші і композиції з різними ступенями стереохімічної чистоти. Переважно, для одержання, по суті, енантіомерно чистих матеріалів, використовують стереоселективні синтези і/або піддають продукти реакції прийнятним стадіям очистки. Придатні стереоселективні методи синтезу для одержання енантіомерно чистих матеріалів добре відомі в цій галузі, як і методики розділення рацемічних сумішей на енантіомерно чисті фракції.

Стереоселективні синтези і/або прийнятні ста-

дії очистки одержаних продуктів реакції забезпечують, по суті, енантімерно чисті матеріали. Придатні стереоселективні методики синтезу для одержання енантімерночистих матеріалів добре відомі з літератури, як і методики розділення рацемічних сумішей на енантімерно чисті фракції.

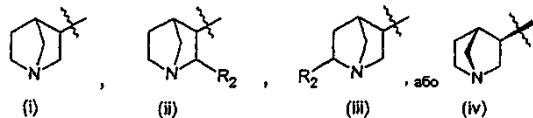
Іншим втіленням сполук формули I є будь-яка одна або більша кількість комбінацій наступних конфігурацій сполук:



де (i) сполука є рацемічною сумішшю або

(ii) сполука має R конфігурацію на C-3, як тут обговорювалось, і конфігурація не є точно встановленою на C-6.

Іншим втіленням сполук формули I є будь-яка одна або більша кількість комбінацій наступних конфігурацій сполук:



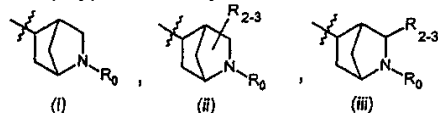
де (i) $k_2 \in 0$ (R_2 відсутній);

(ii) R_2 є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом;

(iii) R_2 є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом; або

(iv) 2,2,1 замісник має екзо-4(S) конфігурацію, як тут обговорювалось.

Іншим втіленням сполук формули I є будь-яка одна або більша кількість комбінацій наступних конфігурацій сполук:

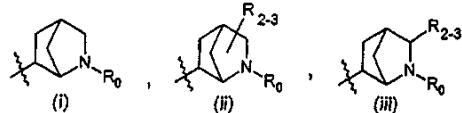


де (i) $R_{2-3} \in H$;

(ii) $R_{2-3} \in F, Cl, Br, I$, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом; або

(iii) $R_{2-3} \in$ алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом.

Іншим втіленням сполук формули I є будь-яка одна або більша кількість комбінацій наступних конфігурацій сполук:

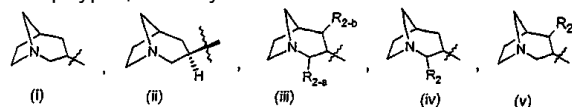


де (i) $R_{2-3} \in H$;

(ii) $R_{2-3} \in F, Cl, Br, I$, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом; або

(iii) $R_{2-3} \in$ алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом.

Іншим втіленням сполук формули I є будь-яка одна або більша кількість комбінацій наступних конфігурацій сполук:



де (i) $k_5 \in 0$ (R_2 відсутній);

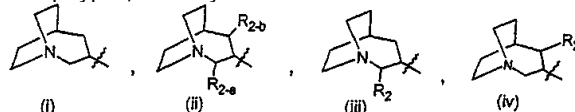
(ii) R_2 відсутній і де Азабіцикло має конфігурацію 3R, 5R;

(iii) $k_5 \in 2$, де R_{2-a} є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом, і де $R_{2-b} \in F, Cl, Br, I$, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом;

(iv) $k_5 \in 1$, де R_2 є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом; або

(v) $k_5 \in 1$, де $R_2 \in F, Cl, Br, I$, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом.

Іншим втіленням сполук формули I є будь-яка одна або більша кількість комбінацій наступних конфігурацій сполук:



де (i) $k_6 \in 0$ (R_2 відсутній);

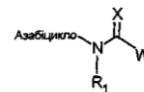
(ii) $k_6 \in 2$, де кожен R_{2-a} є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом і де кожен $R_{2-b} \in F, Cl, Br, I$, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом;

(iii) $k_6 \in 1$, де R_2 є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом; або

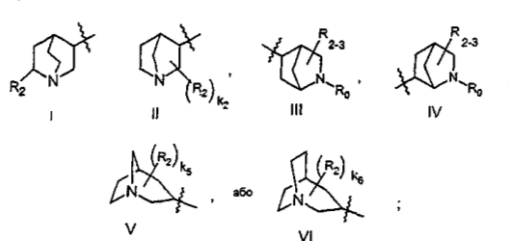
(iv) $k_6 \in 1$, де $R_2 \in F, Cl, Br, I$, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом або арилом.

Наступні аспекти і втілення винаходу можуть стати зрозумілі спеціалісту в цій галузі з огляду на приведені далі більш детальний опис, беручи до уваги приклади і пункти формули винаходу. В той час як винахід сприймається в різних формах втілень, описані далі втілення є специфічними втіленнями винаходу і як зрозуміло представлений опис є тільки ілюстрацією і не слід розуміти, що винахід обмежується специфічними втіленнями описаними тут.

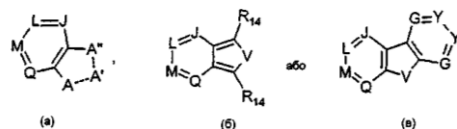
Неочікувано, ми знайшли, що сполуки формули I:



де Азабіцикло є



W є



при умові, що зв'язок між $-C(=X)$ -групою і W

групою може бути приєднаний до будь-якого доступного атому вуглецю в межах W групи згідно з R₃, R₆ і R₁₅;

X є O або S;

R₀ є H, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом або галогенованим нижчим алкілом;

Нижчий алкіл є як нерозгалуженим, так і розгалуженим ланцюгом з 1-4 атомами вуглецю;

Галогенованим нижчим алкілом є нижчий алкіл, що має від 1 до (2n+1) замісник(ів), які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, де n є максимальною кількістю атомів вуглецю в заміснику;

Заміщеним нижчим алкілом є нижчий алкіл, що має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, крім того, має 1 замісник, який вибирають з -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, фенілу або фенілу, що має 1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I;

Кожен R₁ є H, алкілом, циклоалкілом, галогенованим алкілом, заміщеним фенілом або заміщеним нафтилом;

Алкілом є як нерозгалужений, так і розгалужений ланцюг з 1-6 атомами вуглецю; Галогенованим алкілом є алкільний замісник, що має 1-6 атомами вуглецю і має від 1 до (2n+1) замісник(ів), які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, де n є максимальною кількістю атомів вуглецю в заміснику;

Циклоалкілом є циклічний алкіл, що має 3-6 атомами вуглецю; Заміщеним фенілом є феніл, що має 1-4 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I або має 1 замісник, який вибирають з R₁₂ і 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I;

Заміщеним нафтилом є нафталін, що має 1-4 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I або має 1 замісник, який вибирають з R₁₂ і 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, де заміщення може бути, незалежно, тільки на одному кільці або обох кільцях згаданого нафталіну;

Кожен R₂ є алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, арилом, F, Cl, Br, I або R₂ відсутній, при умові, що k₂, k₅ або k₆ є 0;

R₂₋₃ є H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, F, Cl, Br або I;

Заміщеним алкілом є алкіл з 1-6 атомами вуглецю і має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, крім того, має 1 замісник, який вибирають з R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, фенілу або фенілу, що має 1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I;

k₂ є 0 або 1;

k₅ і k₆ є, незалежно, 0, 1 або 2;

A---A'---A' є N(R₄)-C(R₃)=C(R₃), N=C(R₃)-C(R₁₅)₂, C(R₃)=C(R₃)-N(R₄), C(R₃)₂-N(R₄)-C(R₃)₂, C(R₁₅)₂-C(R₃)=N, N(R₄)-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-C(R₃)₂-N(R₄), O-C(R₃)-C(R₃)-, O-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-O-C(R₃)₂,

C(R₃)=C(R₃)-O, C(R₃)₂-C(R₃)₂-O, S-C(R₃)=C(R₃), S-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-S-C(R₃)₂, C(R₃)-C(R₃)-S або C(R₃)₂-C(R₃)₂-S;

Кожен R₃ є, незалежно, зв'язком до ядра молекули, при умові, що тільки один R₃, а не R₆ або R₁₅, також є згаданим зв'язком, H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, -CN, -NO₂, F, Br, Cl, I, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₁₉, -S(O)₂R₁₉, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, арилом, R₇ або R₉;

Арилом є фенілом, заміщеним фенілом, нафтилом або заміщеним нафтилом; Алкенілом є як нерозгалужений, так і розгалужений замісник з 2-6 атомами вуглецю і має, принаймні, один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок;

Галогенованим алкенілом є незаміщений алкеніл, що має 2-6 атомами вуглецю і має від 1 до (2n-1) замісник(ів), які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, де n є максимальною кількістю атомів вуглецю в заміснику;

Заміщеним алкенілом є ненасичений алкеніл, що має 2-6 атомами вуглецю і має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F або Cl, і, крім того, має 1 замісник, який вибирають з R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, фенілу або фенілу, що має 1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I;

Алкінілом є нерозгалужений або розгалужений замісник, що має 2-6 атоми вуглецю і має, принаймні, один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок;

Галогенованим алкінілом є ненасичений алкінільний замісник, що має 3-6 атоми вуглецю і має від 1 до (2n-3) замісник(ів), які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, де n є максимальною кількістю атомів вуглецю в заміснику;

Заміщеним алкінілом є ненасичений алкініл, що має 3-6 атоми вуглецю і має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F або Cl, і, крім того, має 1 замісник, який вибирають з R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, фенілу або фенілу, що має 1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I;

Галогенованим циклоалкілом є циклічний замісник, що має 3-6 атоми вуглецю і має 1-4 замісники, які незалежно вибирають з F або Cl;

Заміщеним циклоалкілом є циклічний замісник, що має 3-6 атоми вуглецю і має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F або Cl, і, крім того, має 1 замісник, який вибирають з R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, фенілу або фенілу, що має 1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з

F, Cl, Br або I;

Гетероциклоалкілом є циклічний замісник, що має 4-7 атоми з 1-2 атомами в кільці, що є -S-, -N(R₁₇)- або -O-;

Галогенованим гетероциклоалкілом є циклічний замісник, що має 4-7 атоми з 1-2 атомами в кільці, що є -S-, -N(R₁₇)- або -O-, і має 1-4 замісники, які незалежно вибирають з F або Cl;

Заміщеним гетероциклоалкілом є циклічний замісник, що має 4-7 атоми з 1-2 атомами в кільці, що є -S-, -N(R₁₇)- або -O- і має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F або Cl, і, крім того, має 1 замісник, який вибирають з R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, фенілу або фенілу, що має 1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I;

J, L, M, і Q є N або C(R₆), при умові, що тільки один з J, L, M або Q, є N і інші є C(R₆), крім того, при умові, що коли ядро молекули приєднане до піридинілу через M, Q є C(H), і, крім того, при умові, що це є тільки одним приєднанням до ядра молекули;

G і Y є C(R₆), при умові, що коли молекула приєднана до фенілу через Y, G є CH;

R₄ є H, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇ або R₉;

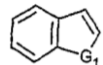
Кожен R₅ є, незалежно, H, нижчим алкілом або нижчим алкенілом;

Нижчим алкенілом є нерозгалужений або розгалужений замісник, що має 2-4 атомами вуглецю і має, принаймні, один подвійний вуглецевий зв'язок;

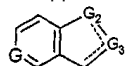
Кожен R₆ є, незалежно, H, F, Br, I, Cl, -CN, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -N(R₅)₂ або зв'язком до ядра молекули, при умові, що тільки один R₆ є зв'язком, а не R₃ або R₁₅, є згаданим зв'язком;

V вибирають з O, S або N(R₄);

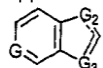
R₇ є 5-членими гетероароматичними моноциклічними замісниками, що містять в кільці 1-3 гетероатоми, які незалежно вибирають з групи, що містить =N-, -N(R₁₇)-, -O- і -S-, і має 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I або R₇ є 9-членими циклоконденсованими замісниками, що мають 6-членне кільце приконденсоване до 5-членного кільця, включаючи формулу



де G₁ є O, S або NR₁₇,



де G є C(R₁₆) або N, і кожен G₂ і G₃, незалежно, вибирають з C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N, і N(R₁₈), при умові, що обидва G₂ і G₃ не є одночасно O, одночасно S або одночасно O і S або



де G є C(R₁₆) або N, і кожен G₂ і G₃, незалежно, вибирають з C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N, і N(R₁₇), кожен 9-членний циклоконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈ і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, де R₇ замісник приєднаний до інших замісників, як визначено в формулі I, в будь-якому положенні на кільці як дозволяє валентність;

Кожен R₈ є, незалежно, H, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, R₇, R₉, фенілом або заміщеним фенілом;

R₉ є 6-членими гетероароматичними моноциклічними замісниками, що містять в кільці 1-3 гетероатоми, які вибирають з =N- і мають 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈ і 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I або R₉ є 10-членими гетероароматичними бициклічними замісниками, що містять в одному або обох кільцях 1-3 гетероатоми, які вибирають з =N-, включаючи, але не обмежується, хінолініном або ізохінолініном, кожен 10-членний циклоконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з R₁₈ і 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I, і має зв'язок безпосередньо або безпосередньо приєднаний до ядра молекули, коли дозволяє валентність;

Кожен R₁₀ є, незалежно, H, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R₁₃, циклоалкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R₁₃, гетероциклоалкілом заміщеним 1 замісником, який вибирають з R₁₃, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, фенілом або заміщеним фенілом;

Кожен R₁ є, незалежно, H, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом або галогенованим гетероциклоалкілом;

R₁₂ є -NO₂, -CN, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним алкілом, заміщеним циклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁ або -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

R₁₃ є -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁ або -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

Кожен R₁₄ є H, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₉, -S(O)₂R₉, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, арилом, R₇ або R₉;

Кожен R₁₅ є, незалежно, алкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, алкенілом, заміщеним алкенілом, галогенованим алкенілом, алкінілом, заміщеним алкінілом, галогенованим алкінілом, F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₁₉, -CO₂R₁₉, арилом, R₇, R₉ або зв'язком до ядра молекули, при умові, що тільки один R₁₅ є зв'язком і R₆ або R₃ не є згаданим зв'язком;

Кожен R_{16} є, незалежно, H, алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, заміщеним алкілом, заміщеним циклоалкілом, заміщеним гетероциклоалкілом, F, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ або зв'язком безпосередньо або безпосередньо приєднаним до ядра молекули, при умові, що є тільки один згаданий зв'язок до ядра молекули в 9-членному циклоконденсованому заміснику, крім того, при умові, що циклоконденсований замісник має 0-1 замісник, який вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, галогенованого алкілу, галогенованого циклоалкілу, галогенованого гетероциклоалкілу, заміщеного алкілу, заміщеного циклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, $-\text{OR}_{1b}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$ або $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, і, крім того, при умові, що циклоконденсований замісник має 0-3 замісник(и), які вибирають з F, Cl, Br або I;

R_{17} є H, алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним алкілом, циклоалкілом, галогенованим циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, фенілом, $-\text{SO}_2\text{R}_8$ або фенілом, що має 1 замісник, який вибирають з R_{18} і, крім того, має 0-3 замісники, які незалежно вибирають з F, Cl, Br або I;

R_{18} є алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, галогенованим алкілом, галогенованим циклоалкілом, галогенованим гетероциклоалкілом, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, $-\text{NO}_2$, алкілом заміщеним з 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F, Cl, Br, I або R_{13} , циклоалкілом заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F, Cl, Br, I або R_{13} або гетероциклоалкілом заміщеним 1-4 замісник(ами), які незалежно вибирають з F, Cl, Br, I або R_{13} ;

R_{19} є H, алкілом, циклоалкілом, заміщеним алкілом, галогенованим алкілом, заміщеним фенілом або заміщеним нафтилом;

або її фармацевтична композиція, фармацевтично прийнятна сіль, рацемічна суміш або чистий енантіомер, корисні при лікуванні будь-якого одного або більшої кількості або комбінації наступних: когнітивні розлади і дефіцит уваги, що є симптомами хвороби Альцгеймера, нейродегенерація обумовлена такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передстарече слабоумство (незначне когнітивне погіршення), старече слабоумство, шизофренія, психоз, дефіцит уваги, гіперреактивний дефіцит уваги, депресія, тривога, загальна тривога, посттравматичний стрессиндром, розлади настрою і емоційні розлади, аміотрофічний латеральний склероз, розлади особистого сприйняття, травматичне ушкодження мозку, поведінкові і когнітивні проблеми обумовлені раком мозку, слабоумство внаслідок СНІДу, слабоумство обумовлене синдромом Дауна, слабоумство обумовлене хворобою Леві-Боді, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, tardивна дискінезія, хвороба Піка, дисрегуляція прийому їжі включаючи булемію і нервову анорексію, симптоми відміни обумовлені відміною куріння і відміною прийняття наркотиків, синдром Джілі-Тоуретта, вікова макулярна дегенерация, глаукома, нейродегенерація обумовлена глаукомою або симптоми обумовлені болем.

нерація, глаукома, нейродегенерація обумовлена глаукомою або симптоми обумовлені болем.

В іншому аспекті, винахід включає способи лікування ссавця, що страждає на шизофренію або психоз шляхом введення сполуки формули I у поєднанні з психотропними лікарськими засобами (також називаються психотропні агенти). Сполуки формули I і психотропні лікарські засоби можуть вводитись одночасно або порізно. Коли сполуки формули I і психотропні лікарські засоби вводять одночасно, вони можуть бути включені в одну фармацевтичну композицію. Альтернативно, дві окремі композиції, тобто, одна містить сполуки формули I і інша містить психотропні лікарські засоби, можуть бути введенні одночасно.

Представлений винахід також включає сполуки представленого винаходу, фармацевтичні композиції, що містять активні сполуки і способи лікування визначених захворювань.

Можуть бути використані аббревіатури, які добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі (наприклад, "Ph" для фенілу, "Me" для метилу, "Et" для етилу, "h" для години або годин, "хв." для хвилини або хвилин, і "кт" для кімнатної температури).

Всі температури приведені в градусах Цельсія.

Кімнатна температура означає інтервал 15-25 градусів Цельсія.

AChR стосується ацетилхолінового рецептора.

Достарече слабоумство також відоме як незначне когнітивне погіршення.

nAChR стосується нікотинацетилхолінового рецептора.

5HT₃R стосується рецептора серотоніну типу 3.

α -btx стосується α -бунгаротоксину.

FLIPR стосується пристрою, що продається Molecular Devices, Inc. і позначає точне вимірювання клітинної флуоресценції в вискоефективному цільноклітинному дослідженні. [Schroeder et al., J. Biomolecular Screening, 1(2), p.75-80, 1996].

TSHX стосується тонкошарової хроматографії.

ВЕРХ стосується вискоефективної рідинної хроматографії.

MeOH стосується метанолу.

EtOH стосується етанолу.

IPA стосується ізопропілового спирту.

ТГФ стосується тетрагідрофурану.

DMCO стосується диметилсульфоксиду.

DMFA стосується диметилформаміду.

EtOAc стосується етилацетату.

Na₂SO₄ стосується сульфату натрію.

K₂CO₃ стосується карбонату калію.

MgSO₄ стосується сульфату магнію.

Коли Na₂SO₄, K₂CO₃ або MgSO₄ використовуються як осушувальні агенти, вони є безводними.

TMS стосується тетраметилсилану.

TEA стосується триетиламіну.

DIEA стосується N,N'-діізопропілетиламіну.

MLA стосується метиллікаконітину.

Етер стосується діетилового етеру.

HATU стосується O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату.

DBU стосується 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену.

DPPA стосується дифенілфосфорилазиду.

50% насичений 1:1 NaCl/NaHCO₃ означає роз-

чин одержаний шляхом виготовлення розчину 1:1 насиченого NaCl/NaHCO₃ і додавання еквівалентного об'єму води.

CH₃SO₂Cl стосується метансульфонілхлориду. Галогеном є F, Cl, Br або I.

Невиключаючими прикладами гетероарильних сполук, що попадають в межі визначення R₇ і R₉ є, але не обмежується, тієніл, бензотієніл, піридил, тіазоліл, хіноліл, піразиніл, піримідиніл, імідазоліл, фураніл, бензофураніл, бензотіазоліл, ізотіазоліл, бензізотіазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, індоліл, бензоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піроліл, ізохінолініл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, пуриніл, оксадіазоліл, фуразиніл, бензофуразиніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтіридиніл, фуropіридиніл, піролопіридиніл або тієнопіридиніл. Всі ізомерні форми невиключаючих названих замісників включені, наприклад, бензофураніл включає 1-бензофуран-2-іл, 1-бензофуран-3-іл, 1-бензофуран-4-іл, 1-бензофуран-5-іл, 1-бензофуран-6-іл, 1-бензофуран-7-іл, 2-бензофуран-1-іл, 2-бензофуран-2-іл, 2-бензофуран-3-іл, 2-бензофуран-4-іл або 2-бензофуран-5-іл. Невиключаючи приклади R₇ і R₉ можуть бути заміщені як дозволяється в межах відповідного визначення R₇ і R₉ як дозволяє валентність. Спеціаліст в цій галузі може визначити дозволене заміщення шляхом порівняння невиключаючих прикладів з відповідними визначеннями R₇ і R₉.

Невиключаючими прикладами гетероциклоалкілу є, але не обмежується, тетрагідрофурано, тетрагідропірано, морфоліно, піролідіно, піперидіно, піперазин, азетидіно, азетидіноно, оксіндоло, дигідроімідазол, піролідіно або ізоксазолініл.

Вміст атомів вуглецю, що входять до складу вуглеводневовмісних замісників, вказується за допомогою префіксів, що позначають мінімальну і максимальну кількість атомами вуглецю в заміснику, тобто, префікс C_{i-j} вказує, що замісник містить від "i" до "j" атомів вуглецю, включно. Таким чином, наприклад, C₁₋₆ алкіл стосується алкілу, що містить від одного до шести атомів вуглецю.

Ядром молекули є Азабіцикло-N(R₁)-C(=X)-:

Зв'язок до ядра молекули



Деякі аміни описані тут потребують використання амінозахисних груп для гарантування модифікування бажаного азоту. Середній спеціаліст в цій галузі повинен оцінити, коли в синтезі використовують згадану захисну групу. Амінозахисними групами є, але не обмежується, карбобензилокси (CBz), трет-бутоксикарбоніл (BOC) і їм подібні. Приклади інших придатних амінозахисних груп відомі спеціалісту в цій галузі і можуть бути знайдені в "Захисні групи в органічному синтезі," 3-є Видання, під редакцією Теодора Гріна і Петера Вутса.

Ссавець означає людину і інших ссавців.

Розсіл стосується насиченого водного розчину

хлориду натрію.

Екв означає молярні еквіваленти.

ІЧ стосується інфрачервоної спектроскопії.

Lv стосується групи, що відходить, в межах молекули, включаючи Cl, OMe, OEt або змішаний ангідрид.

Парр стосується назви компанії, яка продає реактори, що використовуються для проведення реакцій під тиском.

ПСІ означає фунт на квадратний дюйм.

ЯМР стосується ядерного (протонного) магнітного резонансу, хімічні зсуви виражають в м.ч. (δ) відносно TMS.

МС стосується маспектроскопії вираженої в як m/e або маса/одичинний заряд. ВРМС стосується високороздільної маспектроскопії вираженої як t/e або маса/одичинний заряд. M+H⁺ стосується основного позитивного іону плюс атом водню. M-H⁻ стосується основного від'ємного іону мінус атом водню. M+Na⁺ стосується основного позитивного іону плюс атом натрію. M+K⁺ стосується основного позитивного іону плюс атом калію. ЕУ стосується електронного удару. ЕСІ стосується електроспрей іонізації. ХІ стосується хімічної іонізації. БША стосується бомбардування швидкими атомами.

Сполуки представленого винаходу можуть бути у формі фармацевтично прийнятних солей. Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується солей одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ включаючи неорганічні основи і органічні основи, і солі одержані з неорганічних кислот і органічних кислот. Солями похідними від неорганічних основ є солі алюмінію, амонію, кальцію, заліза (II), заліза (III), літію, магнію, калію, натрію, цинку і їм подібних. Солями, що є похідними від фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ є солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N-дибензилетиленадіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін і їм подібні. Солями, що є похідними неорганічних кислот, є солі хлорводневої кислоти, бромводневої кислоти, йодводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, фосфористої кислоти і їм подібні. Солями, що є похідними фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних кислот є солі C₁₋₆ алкілкарбонових кислот, дикарбонових кислот і трикарбонових кислот, такі як оцтова кислота, пропіонова кислота, фумарова кислота, сукцинова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, адипінова кислота і лимонна кислота і арил і алкілсульфонові кислоти, такі як толуолсульфонові кислоти і їм подібні.

Термін "ефективна кількість" сполуки, як тут використовується, означає нетоксичну, але достатню кількість сполук(и) для забезпечення бажаного ефекту. Як відзначено тут вище, необхідна кількість буде змінюватись від суб'єкту до суб'єкту, в

залежності від виду, віку і загального стану суб'єкту, складності захворювання, що лікується, окремої сполук(и), що використовується, шляху введення і їм подібного. Таким чином, не можливо точно визначити "ефективну кількість." Однак, прийнятна ефективна кількість може бути визначена спеціалістом в цій галузі використовуючи тільки звичайні експерименти.

Кількість терапевтично ефективної сполук(и), що вводиться і режим дозування для лікування захворювання з використанням сполук і/або композицій цього винаходу залежить від різних факторів, включаючи вік, вага, стать і медичний стан суб'єкту, складність захворювання, шлях і частота введення, і особливості сполук(и), що використовується, і, таким чином може досить широко змінюватись. Композиції містять добре відомі носії і екціпієнти на додаток до терапевтично ефективної кількості сполук формули I. Фармацевтичні композиції можуть містити активний інгредієнт в інтервалі приблизно 0,001-100мг/кг/день для дорослого, переважно в інтервалі приблизно 0,1-50мг/кг/день для дорослого. Загальна добова доза приблизно 1-1000мг активного інгредієнту може бути прийнятною для дорослого. Добова доза може вводиться від однієї до чотирьох доз на день.

На додаток до сполук(и) формули I, композиція для терапевтичного використання також може містити один або більшу кількість нетоксичних фармацевтично прийнятних матеріалів носіїв або екціпієнтів. Термін матеріал "носій" або "екціпієнт" означає тут будь-яку речовину, не терапевтичний інгредієнт, що використовується як носій і/або розріджувач і/або ад'ювант або розчинник для вивільнення терапевтичного агенту в суб'єкта або додається до фармацевтичної композиції для покращення її перероблюваності або зберігання або для дозволення або полегшення формування одиничної дози композиції в дискретну часточку, таку як капсула або таблетка придатна для перорального введення. Екціпієнтами можуть бути, для ілюстрації, а не для обмеження, розріджувачі, дезінтегратори, зв'язувальні агенти, адгезиви, змочувальні агенти, полімери, лубриканти, агенти, що покращують ковзкість, речовини, що додаються для маскування або нейтралізації небажаного смаку або аромату, смакові агенти, барвники, ароматизатори і речовини, що додаються для покращення зовнішнього вигляду композиції. Прийнятними екціпієнтами є лактоза, цукроза, крохмаль, естери целюлози і алканових кислот, естери алкілцелюлози, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, оксид магнію, натрієва і кальцієва солі фосфорної і сірчаної кислот, желатин, акація, алгінат натрію, полівінілпіролідон і/або полівініловий спирт, і потім таблетують або інкапсулюють для звичайного введення. Такі капсули або таблетки можуть містити рецептуру з контрольованим вивільненням, яка може бути забезпечена дисперсією активної сполуки в гідроксипропілметилцелюлозі або іншими методами відомими спеціалісту в цій галузі. Для перорального введення, фармацевтична композиція може бути у формі, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідини. При бажанні, в композицію можуть бути включені інші активні інгредієнти.

На додаток до перорального введення, згаданого вище, композиції представленого винаходу можуть бути введені будь-яким придатним шляхом, у формі фармацевтичної композиції адаптованої для такого шляху, і в дозі ефективній для планованого лікування. Композиції можуть, наприклад, бути введенні парентерально, наприклад, внутрішньосудинно, внутрішньочеревинно, підшкірно або внутрішньом'язово. Для парентерального введення як придатний носій може бути використаний розчин саліну, розчин декстрази або вода. Рецептури для парентерального введення можуть бути у формі водних або неводних ізотончних стерильних ін'єкційних розчинів або суспензій. Ці розчини або суспензії можуть бути одержані з стерильних порошків або гранул, що мають один або більшу кількість носіїв або розріджувачів згаданих для використання в рецептурах для перорального введення. Сполуки можуть бути розчинені у воді, поліетиленгліколі, пропіленгліколі, ЕЮН, кукурбідзяній олії, олії бавовнику, арахісовій олії, кунжутній олії, бензиловому спирті, хлориді натрію і/або різних буферах. Інші ад'юванти і шляхи введення добре відомі в фармацевтичній практиці.

Рецептор серотоніну типу 3 (5HT₃R) є членом суперродини лігандокерованих іонних каналів, які включають м'язові і нейрональні nAChR, рецептори гліцину і рецептор γ-аміномасляної кислоти типу A. Подібно іншим членам цієї суперродини рецепторів, 5HT₃R проявляє високу ступінь гомологічності послідовності з α7 nAChR, але функціонально два лігандокеровані іонні канали дуже відрізняються. Наприклад, α7 nAChR швидко інактивується, є високопроникним для кальцію і активується ацетилхоліном і ніотином. З іншого боку, 5HT₃R інактивується повільно, відносно непроникний для кальцію і активується серотоніном. Експерименти підтвердили, що α7 nAChR і 5HT₃R протеїни мають деякий ступінь гомологічності, але функціонально дуже відрізняються. Дійсно фармакологія каналів дуже відрізняється. Наприклад, ондансетрон, високоселективний антагоніст 5HT₃R, має малу активність по відношенню до α7 nAChR. Зворотне твердження також вірне. Наприклад, GTS-21, високоселективний агоніст α7 nAChR, має малу активність по відношенню до 5HT₃R.

α7 nAChR є лігандокерованим Ca²⁺ каналом утвореним гомопентамером α7 субодиниць. Попередні дослідження показали, що α-бунгаротоксин (α-btx) селективно зв'язується з цим гомопентамером, α7 nAChR підтипом, і що α7 nAChR має високу спорідненість сайту зв'язування для α-btx і метиллікаконітину (MLA). α7 nAChR експресується з високими рівнями в гіпокампі, вентральній темпальній області і висхідних холінергічних проєкціях з ядерного базалісу до таламокортикальних областей. Агоністи α7 nAChR збільшують нейротрансмітерне вивільнення і збільшують когнітивні функції, безсоння, увагу, здатність до навчання і пам'ять.

Дані одержані з фармакологічних досліджень людей і тварин показали, що ніотинові холінергічні нейрональні шляхи контролюють багато важливих аспектів когнітивних функцій, включаючи ува-

гу, навчання і пам'ять [Levin, E.D., *Psychopharmacology*, 108:417-31, 1992; Levin, E.D. і Simon B.B., *Psychopharmacology*, 138:217-30, 1998]. Наприклад, добре відомо, що нікотин збільшує когнітивні функції і увагу у людей. ABT-418, сполука, що активує $\alpha 4\beta 2$ і $\alpha 7$ nAChR, покращує когнітивну функцію і увагу в клінічних дослідженнях хвороби Альцгеймера і розладах дефіциту уваги [Potter, A. et al., *Psychopharmacology* (Berl.), 142(4):334-42, March 1999; Wilens, T. E. et al., *Am. J. Psychiatry*, 156(12):1931-7, December 1999]. Також зрозуміло, що нікотин і селективні, але слабкі $\alpha 7$ nAChR агоністи збільшують когнітивну функцію і увагу у гризунів і нелюдиноподібних приматів.

Шизофренія є комплексним багатофакторним захворюванням викликаним генетичними і негенетичними факторами ризику, що призводять до ряду позитивних і негативних симптомів. Позитивними симптомами є манії і галюцинації і негативними симптомами є дефіцит афекту, уваги, когнітивних і інформаційних функцій. Не одиничним біологічним елементом є поява домінантного патогенного фактору в цьому захворюванні. Насправді, можливо, що шизофренія є синдромом, який з'являється внаслідок багатьох низько пенетрантних факторів ризику. Фармакологічні дослідження показали, що антагоністи допамінового рецептора ефективні при лікуванні очевидних психотичних ознак (позитивні симптоми) шизофренії, таких як галюцинації і манії. Клозапін, "типовий" психотропний лікарський засіб, є новим, оскільки він ефективним при лікуванні як позитивних, так і деяких негативних симптомів цього захворювання. Придатність клозапіну, як лікарського засобу, є значно обмеженою, оскільки тривале використання приводить до збільшення ризику агранулоцитозу і припадку. Відсутні інші психотропні лікарські засоби ефективні при лікуванні негативних симптомів шизофренії. Це є значимим, оскільки відновлення когнітивних функцій є найкращим показником успішного клінічного і функціонального лікування пацієнтів з шизофренією [Green, M. F., *Am J Psychiatry*, 153:321-30, 1996]. Як наслідок, зрозуміло, що необхідні кращі лікарські засоби для лікування когнітивних розладів шизофренії для того щоб відновити нормальний стан розумових здібностей пацієнтів з цим розладом.

Один з аспектів когнітивного дефіциту при шизофренії може бути виміряний використовуючи тест слухозалежного потенціалу (P50) сенсорної синхронізації. В цьому тесті, для вимірювання відповіді суб'єкта на ряд слухових "щигликів" знімають електроенцефалограму (EEG) нейрональної активності гіпокампусу [Adler, L.E. et al., *Biol. Psychiatry*, 46:8-18, 1999]. Нормальні суб'єкти відповідають на перший щиглик з більшим ступенем, ніж на другий щиглик. Зазвичай, шизофренічні і шизотипічні пацієнти відповідають на обидва щиглика майже однаково [Cullum, C. M. et al., *Schizophr. Res.*, 10:131-41, 1993]. Ці дані відображають нездатність шизофреніків "фільтрувати" або ігнорувати неважливу інформацію. Дефіцит сенсорного відбору показує один з ключових патологічних наслідків цього захворювання [Cadenhead, K.S. et al., *Am. J. Psychiatry*, 157:55-9, 2000]. Численні дослідження показали, що нікотин нормалі-

зує сенсорний дефіцит шизофренії [Adler, L.E. et al., *Am. J. Psychiatry*, 150:1856-61, 1993]. Фармакологічні дослідження вказують, що дія нікотину на сенсорний відбір відбувається через $\alpha 7$ nAChR [Adler, L. E. et al., *Schizophr. Bull.*, 24:189-202, 1998]. Насправді, біохімічні дані показують, що шизофреніки мають на 50% більше $\alpha 7$ nAChR рецепторів в гіпокампусі. Таким чином, очевидна раціональна часткова втрата функціональності $\alpha 7$ nAChR (Freedman, R. et al., *Biol. Psychiatry*, 38:22-33, 1995). Цікаво, генетичні дані вказують, що поліморфізм в промоторному регіоні гену $\alpha 7$ nAChR є сильно пов'язаним з дефіцитом сенсорного відбору при шизофренії [Freedman, R. et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 94(2):587-92, 1997; Myles-Worsley, M. et al., *Am. J. Med. Genet*, 88(5):544-50, 1999]. На даний час, встановлена відсутність мутацій в кодувальному регіоні $\alpha 7$ nAChR. Таким чином, шизофреніки експресують той же самий $\alpha 7$ nAChR, як і нешизофреніки.

Селективні агоністи $\alpha 7$ nAChR можуть знайти застосування в функціональних дослідженнях на FLIPR [дивіться WO 00/73431 A2]. FLIPR позначається зчитування флуоресцентного сигналу з кожної лунки 96 або 384 лучного планшету більше двох разів на секунду протягом до 30 хвилин. Це дослідження може бути використане для точного вимірювання функціональної фармакології $\alpha 7$ nAChR і 5HT₃R. Для проведення такого дослідження, одну з використовуваних ліній клітин, що експресують функціональні форми $\alpha 7$ nAChR, використовують $\alpha 7/5$ -HT₃ канали, як ціль для лікарського засобу, і лінії клітин, що експресують функціональний 5HT₃R. В обох випадках, лігандокеровані іонні канали експресувались в SH-EP1 клітинах. Обидва іонні канали можуть продукувати сильний сигнал в FLIPR дослідженні.

Сполуки представленого винаходу є агоністами $\alpha 7$ nAChR і можуть бути використані для лікування широкого переліку захворювань. Наприклад, вони можуть бути використані при лікуванні шизофренії або психозу.

Шизофренія є захворюванням, що має багато аспектів. Доступні на сьогодні лікарські засоби зазвичай призначені для контролювання позитивних аспектів шизофренії, таких як манії. Один з лікарських засобів, клозапін, використовується при широкому спектрі симптомів обумовлених шизофренією. Цей лікарський засіб має багато сторонніх ефектів і, таким чином, не придатний для багатьох пацієнтів. Таким чином, необхідний лікарський засіб для лікування когнітивного дефіциту і дефіциту уваги обумовленого шизофренією. Також, необхідний лікарський засіб для лікування когнітивного дефіциту і дефіциту уваги обумовленого шизоафективними розладами або подібних симптомів, що проявляються у подібних шизофренічних пацієнтів.

Психозом є розумовий розлад, що характеризується значним погіршенням сприйняття пацієнтом дійсності. Пацієнт може страждати на манії і галюцинації, і може страждати на незв'язну мову. Його поведінка може бути збудженою і часто є незрозумілою для оточуючих. В минулому, термін психоз використовувався до багатьох станів, які не

відповідають чіткому визначенню приведеному вище. Наприклад, розлади настрою називались психозами.

Існує ряд нейролептичних лікарських засобів. Загальновідомими нейролептичними лікарськими засобами є Хлорпромазин, Флуфеназин, Галоперідол, Локсапін, Мезоридазин, Моліндон, Перфеназин, Пімозид, Тіорідазин, Тіотіксен і Трифлуоперазин. Всі ці лікарські засоби мають спорідненість до рецептора 2 допаміну.

Ці загальновідомі нейролептичні лікарські засоби мають декілька сторонніх ефектів, включаючи седативний, збільшення ваги, дрижання, збільшення рівнів пролактину, акатазія (моторна дистрофія), дистонія і м'язова ригідність. Ці лікарські засоби також можуть викликати тардивну дискінезію. Нажаль, тільки на приблизно 70% пацієнтів з шизофренією мають вплив загальновідомі нейролептичні лікарські засоби. Для цих пацієнтів, доступні нетипові нейролептичні лікарські засоби.

Нетипові нейролептичні лікарські засоби зазвичай здатні полегшити позитивні симптоми психозу і також зменшують в більшому ступені негативні симптоми психозу, ніж загальновідомі нейролептики. Ці лікарські засоби можуть зменшувати нейрокогнітивний дефіцит. Естрапірамідальні (моторні) сторонні ефекти ймовірно не зустрічаються у типових нейролептичних лікарських засобів, і, таким чином, ці типові нейролептичні лікарські засоби мають менший ризик виникнення тардивної дискінезії. В кінці кінців типові нейролептичні лікарські засоби викликають незначне збільшення або зовсім не збільшують рівні пролактину. Нажаль, ці лікарські засоби не позбавлені сторонніх ефектів. Хоча кожен з цих лікарських засобів має сторонні ефекти, серед сторонніх ефектів слід згадати: агранулоцитоз; збільшення ризику випадків, збільшення ваги, сонливість, запаморочення, тахікардія, зменшення об'єму еякуляції і помірний пролонгація QTc інтервалу.

В комбінаційній терапії для лікування багатьох симптомів захворювання, такого як шизофренія, сполуки Формули I і нейролептичні засоби можна вводити одночасно або роздільно. Коли сполуки Формули I і нейролептичні засоби вводяться одночасно, вони можуть бути включені в одну фармацевтичну композицію, наприклад, фармацевтична композиція для комбінаційної терапії. Альтернативно, дві окремі композиції, тобто, одна містить сполуки Формули I і інша містить нейролептичні засоби, можуть бути введені одночасно. Прикладами нейролептичних засобів, на додаток до тих що були згадані вище, є, але не обмежується, Торапін, Мелларил, Трилафон, Наван, Стелазин, Пермітил, Проліксин, Ріспердал, Зіпрекса, Сероквел, Зелдокс, Ацетофеназин, Карфеназин, Хлорпромаксен, Дроперідол, Локсапін, Мезоридазин, Моліндон, Ондансетрон Пімозид, Прохлорперазин і Промазин.

Фармацевтична композиція для комбінаційної терапії може включати терапевтично ефективні кількості сполук формули I і терапевтично ефективні кількості нейролептичних засобів. Ці композиції можуть бути сформовані із звичайних екіпієнтів, розріджувачів або носіїв, і спресовані в таблетки, або сформовані в еліксири або розчини для зви-

чайного перорального введення або введення внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Сполуки можуть бути введені ректально, місцево, перорально, сублінгвально або парентерально і можуть сформовані як дозовані форми з тривалим вивільненням і їм подібні.

Коли вводяться окремо, терапевтично ефективні кількості композицій, що містять сполуки формули I і нейролептичні засоби вводяться за різними графіками. Один може вводитись перед іншим доки час між двома введеннями попадає в межі терапевтично ефективного інтервалу. Терапевтично ефективний інтервал є періодом часу, що починається, коли один з або (а) сполуки формули I, або (б) нейролептичні засоби вводяться людині і закінчується в межах позитивної дії в лікуванні шизофренії або психозу комбінацією (а) і (б). Способи введення сполук формули I і нейролептичних засобів можуть змінюватись. Таким чином, або агент, або обидва агенти можуть вводитись ректально, місцево, перорально, сублінгвально або парентерально.

Як обговорювалось, сполуки представленого винаходу є агоністами $\alpha 7$ nAChR. Тому, в іншому аспекті представленого винаходу, сполуки представленого винаходу можуть бути використані для лікування різних захворювань включаючи дефіцит когнітивних здібностей і дефіцит уваги обумовлені хворобою Альцгеймера, нейродегенерація обумовлена такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передстарече слабоумство (також відоме як помірно погіршення когнітивних здібностей) і старече слабоумство.

Хвороба Альцгеймера має багато аспектів, включаючи когнітивні розлади і дефіцит уваги. На даний час, ці розлади лікується з використанням інгібіторів холінергази. Ці інгібітори повільно руйнують ацетилхолін і таким чином забезпечують загальне неспецифічне збільшення активності холінергічної нервової системи. Оскільки лікарські засоби є неспецифічними, вони мають широкий перелік сторонніх ефектів. Таким чином, існує потреба в лікарському засобі, що стимулює частину холінергічних шляхів і, таким чином, забезпечує покращення когнітивних функцій і зменшує дефіцит уваги, що обумовлені хворобою Альцгеймера без сторонніх ефектів, що викликані неспецифічним стимулюванням холінергічних шляхів.

Нейродегенерація є загальною проблемою обумовленою захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера. В той час відомі лікарські засоби лікують деякі з симптомів цього захворювання, вони не можуть контролювати патологію захворювання. Відповідно, бажаним є забезпечення лікарського засобу, що може уповільнювати розвиток хвороби Альцгеймера.

Передстареча деменція (помірно погіршення когнітивних функцій) стосується погіршення пам'яті, що переважає проблеми дефіциту уваги і інші незацеплені когнітивні функціонування. Помірно погіршення когнітивних функцій відрізняється від старечої деменції тим, що помірно погіршення когнітивних функцій включає більш тривалі і складні проблеми втрати пам'яті для пацієнтів похилого віку. На даний час відсутній медикамент, що спеціально призначений для лікування незначного

погіршення когнітивних функцій, завдяки нещодавньому ідентифіковані захворювання. Таким чином, існує потреба в лікарському засобі для лікування проблем пам'яті обумовлених помірним погіршенням когнітивних функцій.

Стареча деменція не є окремим захворюванням. Однак, стани, що класифікуються під цим ім'ям часто включають когнітивні розлади і дефіцит уваги. Зазвичай, ці дефіцити не лікуються. Відповідно, існує потреба в лікарському засобі, що забезпечить покращення когнітивних функцій і зменшить дефіцит уваги, що обумовлені старіцею деменцією.

Як обговорювалось, сполуки представленого винаходу є агоністами $\alpha 7$ nAChR. Відповідно, сполуками представленого винаходу лікують ще і інші захворювання, включаючи лікування когнітивних розладів і дефіциту уваги, також як нейродегенерації обумовлених одним або більшою кількістю або комбінацією наступних: дефіцит уваги, гіперреактивний дефіцит уваги, депресія, тривога, загальна тривога, посттравматичний стрессиндром, розлади настрою і емоційні розлади, аміотрофічний латеральний склероз, розлади особистого сприйняття, травматичне ушкодження мозку, поведінкові і когнітивні проблеми обумовлені раком мозку, слабоумство внаслідок СНІДу, слабоумство обумовлене синдромом Дауна, слабоумство обумовлене хворобою Леві-Боді, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, тардивна дискінезія, хвороба Піка, дисрегуляція прийому їжі включаючи булемію і нервову анорексію, симптоми відміни обумовлені відміною куріння і відміною прийняття наркотиків, синдром Джілл-Тоуретта, вікова макулярна дегенерація, глаукома, нейродегенерація обумовлена глаукомою або симптоми обумовлені болем.

Дефіцит уваги зазвичай лікується метилфенідатом, амфетамінподібна молекула, що має деяку схильність до зловживання. Відповідно, бажаним є забезпечення лікарського засобу, що лікує дефіцит уваги і в той же час має незначні сторонні проявлення, ніж лікарський засіб, що зараз використовується.

Дефіцит уваги внаслідок гіперреактивності, також відомий як ADHD, є нейроповедінковим розладом на який страждають 3-5% всіх американських дітей. ADHD стосується когнітивних або поведінкових дій, що заважають здатності особи пам'ятати завдання і здійснювати віко залежне інгібування. Існує декілька типів ADHD: підтип переважаючої неувважності, підтип переважаючої гіперактивності-імпульсивності і змішаний підтип. Лікування може включати використання медикаментів, таких як метилфенідат, декстроамфетамін або пемолін, дія яких полягає у зменшенні імпульсивності і гіперактивності і збільшують увагу. Не "лікується" для ADHD на даний час існує. Діти з розладом рідко переростають це; тому необхідні прийнятні медикаменти.

Депресія є розладом настрою, що може розтягнутись від декількох місяців до більше ніж двох років і змінюється за ступенем включаючи смуток, відчай і пригніченість. Гетероциклічні антидепресанти (HCA's) на даний час самий великий клас антидепресантів, але інгібітори моноаміноксидази (MAOI's) використовуються в особливих типах де-

пресій. Загальними сторонніми проявленнями HCA's є седативний ефект і збільшення ваги. У пацієнтів похилого віку з органічними захворюваннями мозку, сторонніми ефектами HCA's також можуть бути випадки і поведінкові відхилення. Основні побічні проявлення від використання MAOI's походять від взаємодії дієти і лікарського засобу. Таким чином, будуть корисні агенти з незначними сторонніми проявленнями.

Тривога (розлади з явним неспокоєм або фобічними відхиленнями), представляє галузь медичинської потреби при лікуванні психіатричних захворювань. [Дивіться Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, IV (1994), pp.393-394], для різних форм неспокою.

Загальна тривога (GAD) зустрічається, коли особа занепокоїться такими речами як родина, здоров'я або робота, коли відсутня причина до неспокою і є нездатність хвилюватись. Приблизно 3-4% мешканців США мають GAD протягом року. GAD найбільш часто вражає людей в дитинстві або підлітковому віці, але можуть починатись і в дорослому віці, теж. Цей розлад частіше вражає жінок, а ніж чоловіків. Нещодавно, лікування включало когнітивно-поведінкову терапію, методики релаксації і зворотній біологічний зв'язок для контролювання м'язової напруги і використання медикаментів, таких як бензодіазепіни, іміпрамін і бупірон. Ці лікарські засоби є ефективними, але всі мають побічні ефекти. Тому, існує потреба в фармацевтичних агентах спрямованих на симптоми з незначними побічними ефектами.

Тривога також включає посттравматичний стрессиндром (PTSD), який є формою тривоги викликану пам'яттю травматичного випадку, що безпосередньо діяв на пацієнта або свідком якого був пацієнт. Розлад зазвичай є наслідком травматичної події включаючи сексуальний напад, фізичний напад, війна, знущання, стихійні лиха, автомобільні аварії, авіакатастрофи, взяття заручників або концлагерь. Нещастя також може впливати на рятувальників при авіакатастрофах або масових розстрілах, тих хто став свідком трагічного інциденту або хто неочікувано втратив любиму особу. Лікування PTSD включає когнітивно-поведінкову терапію, групову психотерапію і медикаментозне лікування, таке як Клоназепам, Лоразепам і селективні інгібітори повторного поглинання серотіну, такі як Флуоксетин, Сертралін, Пароксетин, Циталопрам і Флувоксамін. Ці медикаменти допомагають контролювати тривогу також як і депресію. Різні форми зовнішньої терапії (такі як системна десенсибілізація і імагінальна кровотеча) використовуються до пацієнтів з PTSD. Зовнішнє лікування PTSD включає повторне відродження травми за контрольованих умов, з цілєю полегшенням сприйняття травми. Тому, існує потреба в кращих фармацевтичних агентах для лікування пост травматичного стрессового розладу.

Розлади настрою і емоційні розлади попадають в велику групу захворювань, включаючи монополярну депресію і біполярний розлад настрою. Ці захворювання лікуються трьома основними класами сполук. Першою групою є гетероциклічні антидепресанти (HCA's). Ця група включає добре відомі трициклічні антидепресанти. Друга група

сполук, що використовується для лікування розладів настрою, є інгібітори моноаміноксидази (MAOI's), що використовуються в окремих типах захворювань. Третім лікарським засобом є літій. Загальними сторонніми ефектами від HCA's є седативний і зайва вага. У пацієнтів похилого віку з органічними захворюваннями мозку, сторонні ефекти HCA's також можуть бути випадки і поведінкові відхилення. Основні побічні проявлення від використання MAOI's походять від взаємодії дієти і лікарського засобу. Доброякісними сторонніми ефектами від використання літію є, але не обмежується, зайва вага, нудота, діарея, поліурія, полідипсія і тремор. Токсичними сторонніми ефектами від вживання літію можуть бути постійний головний біль, розумові розлади і можуть викликати випадки і аритмію. Тому, будуть корисні агенти з меншими сторонніми ефектами або взаємодією з їжею або іншими медикаментами.

Граничні розлади особистості, хоча не так добре відомі як біполярні розлад, є більш загальним. Особи, що мають граничні розлади особистості страждають від розладу емоційного регулювання. Фармацевтичні агенти використовуються для лікування специфічних симптомів, таких як депресія або порушення мислення.

Синдром набутого імунodefіциту (AIDS) є результатом інфікування вірусом імунodefіциту людини (HIV). Цей вірус вражає певні молекули і послаблює захисну функцію імунної, нервової системи і інших систем. HIV інфекція може викликати інші проблеми, такі як, але не обмежується, труднощі мислення, також відомий як комплекс AIDS деменції. Тому, необхідні лікарські засоби зменшують розлади і розумові відхилення у осіб хворих на AIDS.

Аміотрофічний латеральний склероз, також відомий як захворювання Лоу Гехріга, належить до класу розладів відомих як моторно-нейронні захворювання, при яких специфічні нервові клітини в мозку і спинному мозку поступово втрачаються до негативно діючих контролюючи некеровані рухи. Донедавна, не було засобів для лікування пацієнтів з аміотрофічним латеральним склерозом, хоча вони можуть бути позбавлені від деяких симптомів і Рілузол проявляє здатність продовжувати життя пацієнтів. Тому, необхідний фармацевтичний агент для лікування цього захворювання.

Травматичне ушкодження мозку зустрічається, коли мозок пошкоджується від несподіваної фізичної дії на голову. Симптомами травматичного ушкодження мозку є сплутаність і інші когнітивні проблеми. Тому, необхідний спрямований вплив на сплутаність і інші когнітивні проблеми.

Рак мозку є ненормальним ростом тканин, що спостерігається всередині черепу. Симптомами рака мозку є поведінкові і когнітивні проблеми. Хірургічне втручання, радіація і хіміотерапія використовуються для лікування раку, але необхідні інші агенти для цільового впливу на симптоми. Тому, необхідний цільовий вплив на симптоми поведінкових і когнітивних проблем.

Особі з синдромом Дауна мають у всіх або, принаймні, в деяких клітинах критичну кількість 21 хромосоми. Дорослі з синдромом Дауна мають ризик виникнення деменції Альцгеймерного типу.

На даний час, відсутні засоби для лікування синдрому Дауна. Тому, необхідний адресний вплив на деменцію обумовлену синдромом Дауна.

Генетично програмована дегенерація нейронів в деяких областях мозку призводить до хвороби Хантінгтона. Ранішніми симптомами хвороби Хантінгтона є коливання настрою або проблеми у вивченні нових предметів або у запам'ятовуванні фактів. Більшість лікарських засобів, що використовуються для лікування симптомів хвороби Хантінгтона мають побічні ефекти, такі як стомленість, неспокій або гіперзбудженість. На даний час, відсутні засоби для лікування або обертання розвитку хвороби Хантінгтона. Тому, необхідний фармацевтичний агент спрямований на симптоми позбавлений сторонніх ефектів.

Деменція завдяки тілам Леві є нейродегенеративним розладом, що включає ненормальну структуру відому як тіла Леві, що знаходяться в деяких областях мозку. Симптомами деменції завдяки тілам Леві є, але не обмежується, погіршення когнітивних функцій з епізодичними мареннями. На даний час, лікування полягає у впливові на паркінсоніальні і психіатричні симптоми. Однак, лікарський засіб для контролювання дрижання або зменшення м'язової перистальтики може фактично загострювати деменцію обумовлену тілами Леві. Тому, необхідний фармацевтичний агент для лікування деменції обумовленої тілами Леві.

Хвороба Паркінсона є неврологічним розладом, що характеризується дрижанням, гіпокінезією і м'язовою жорсткістю. На даний час, відсутні лікарські засоби, які б зупинили розвиток захворювання. Тому, необхідний фармацевтичний агент для лікування хвороби Паркінсона.

Тардивна дискінезія обумовлена використанням загальновідомих нейролептичних лікарських засобів. Це захворювання характеризується мимовільними рухами, що часто проявляється у скривленні губ і язика і/або викривленні рук або ніг. Інцидентність тардивної дискінезії приблизно 5% на рік серед пацієнтів, що вживають загальновідомі нейролептичні лікарські засоби. Приблизно 2% осіб з тардивною дискінезією дуже зневічує. На даний час, відсутні загальні способи лікування тардивної дискінезії. Крім того, відміна лікарських засобів, що викликають ці проявлення, не завжди призводить до усунення проблеми. Тому, необхідний фармацевтичний агент для лікування симптомів тардивної дискінезії.

Хвороба Піка є наслідком повільного прогресування погіршення соціальних навичок і змін у осіб у яких спостерігається погіршення інтелектуальних функцій, пам'яті і мовлення. Загальними симптомами є втрата пам'яті, втрата природності, складності навчання або концентрування і мовні розлади. На даний час, відсутні специфічні способи лікування або усунення хвороби Піка, але деякі симптоми можуть бути виліковані з використанням холінергічних і серотонін-підтримувальних антидепресантів. Крім того, нейролептичні медикаменти можуть полегшувати симптоми FTD пацієнтів, які мають манії або галюцинації. Тому, необхідний фармацевтичний агент для лікування прогресуючого погіршення соціальних навичок і змін у осіб і для впливу на симптоми з найменшими сторонніми

ми ефектами.

Дисрегуляція прийому їжі, що обумовлена захворюванням прийому їжі, включаючи булемічний невроз і анорексичний невроз, включає нейрофізіологічні шляхи. Анорексичний невроз є складним у лікуванні тому-що пацієнти не починають або не підтримують програму лікування. На даний час, відсутній ефективний спосіб лікування осіб, що страждають від складного анорексичного неврозу. Когнітивна поведінкова терапія допомагає пацієнтам, що страждають на булемічний невроз; однак, швидкість відповіді складає тільки приблизно 50% і останні способи лікування не відповідають потрібному емоційному регулюванню. Тому, необхідний фармацевтичний агент для спрямованого лікування нейрофізіологічних проблем, що лежать в основі захворювань дисрегуляції прийому їжі.

Куріння цигарок довгий час визнається як основна проблема охорони здоров'я. Однак, не дивлячись на громадське розуміння небезпеки для здоров'я, звичка до куріння залишається надзвичайно постійною і складною у ламанні. Існує багато способів лікування, але люди продовжують курити. Введення нікотину трансдермально або в жуйній гумці є типовим способом лікування. Однак, нікотин має широкий спектр дії на тіло, і, таким чином, може мати багато побічних ефектів. Зрозуміло, що існує потреба і попит в довгодіючих зручних і відносно легких способах надання допомоги курцям у зменшенні або відмові від куріння сигарет. В програмах зупинки куріння буде корисний лікарський засіб, що може селективно стимулювати тільки деякі нікотинові рецептори.

Програми зупинки куріння можуть включати пероральне введення вибраного лікарського засобу. Лікарський засіб може бути у формі таблеток. Однак, переважно вводять добову дозу протягом неспання, шляхом введення ряду доз, що збільшуються протягом дня. Переважним способом такого введення є повільно розчинювальні лозенги, таблетки або жувальна гумка, в яких диспергований лікарський засіб. Іншим лікарським засобом для лікування нікотинової схильності є Зібан. Він не є замінником нікотину, як є гумка і таблетка. Скоріше, він діє на інші області мозку і він допомагає у контролюванні нікотинової потреби або думок про цигарки у людей, що приймають спроби кинути палити. Зібан не є дуже ефективним, а тому необхідні лікарські засоби, що допоможуть курцям у їх бажанні кинути палити. Ці лікарські засоби можуть бути введенні трансдермально використовуючи пластирі на шкіру. В деяких випадках, лікарські засоби можуть бути введенні за допомогою підшкірної інфекції, особливо, використовуючи рецептуру з тривалим вивільненням.

Використання лікарського засобу і залежність є комплексним явищем, яке не може бути введення в окреме визначення. Різні лікарські засоби мають різну дію, і тому різні типи залежності. Залежність від лікарських засобів має дві основні причини, тобто, толерантність і фізична залежність. Толерантність виникає, коли особа повинна приймати все більші і більші дози для одержання ефекту, що зазвичай досягався при менших дозах. Фізична залежність виникає, коли у особи розвивається стан фізіологічної адаптації до лікарського

засобу, і виникає синдром відміни (абстинентний синдром), коли лікарський засіб більше не приймають. Синдром відміни може зустрічатись або коли лікарський засіб не приймають, або коли антагоніст замінюють лікарським засобом, який зв'язує клітинні рецептори, таким чином протидіє ефекту. Залежність від лікарського засобу не завжди викликає фізичну залежність.

На додаток до залежності від лікарського засобу часто присутня фізіологічна залежність, тобто, стан задоволення або насолоди при вживанні лікарського засобу. Ці почуття приводять користувача до повторення почуттів або уникнення незадоволення, що виникають при відміні лікарського засобу. Лікарські засоби, що забезпечують сильну фізичну залежність, такі як нікотин, героїн або спирт часто невірні використовуються і ці приклади залежності складно зламати. Лікарські засоби, що залежним чином діють на ЦНС і взагалі зменшують тривогу і напругу; викликають радість, ейфорію або інші радісні зміни настрою; забезпечують користувачеві збільшення розумової і фізичної здатності; або змінюють сприйняття сенсорної інформації деяким радісним чином. Серед лікарських засобів, якими зазвичай зловживають є етиловий спирт, опіоїди, анксіолітики, гіпнотики, канабіс (маріхуана), кокаїн, амфетаміни і галюциногени. Існуючі на даний момент способи лікування зловживаючих осіб часто включають комбінування поведінкових терапій і медикаментозного лікування. Медикаменти, такі як метадон або LAAM (лево-альфа-ацетилметадол), є ефективними у пригніченні симптомів абстиненції і бажання наркотичного засобу обумовленого наркотичною залежністю, таким чином зменшуючи незаконне використання наркотичного засобу і покращуючи можливості особи, що лікується. Первинний з медичної точки зору спосіб відміни для наркотично залежних пацієнтів полягає в переключенні пацієнта на схожий лікарський засіб, що викликає менший абстинентний синдром з наступним поступовим зменшенням дози заміщувального медикаменту. Медикаментом, що використовується найбільш часто, є метадон, що приймають перорально один раз на день. Пацієнти починають з найменшої дози, що попереджає більш значні проявлення відміни і потім дозу поступово зменшують. Замінники також можуть бути використані при відміні седативних засобів. Пацієнти можуть бути переведені на довгодіючі седативні агенти, такі як діазепам або фенобарбітал, доза яких потім поступово зменшується.

Синдром Жилля де ла Тоуретта є спадковим неврологічним розладом. Розлад характеризується неконтрольованим голосовими звуками, що називаються тиками, і неконтрольованими рухами. Симптоми зазвичай проявляються індивідуально до досягнення особою віку 18 років. Розлади руху можуть починатись з простих тиків, що прогресують у багаторазові складні тики, включаючи респіраторні і голосові тики. Голосові тики можуть починатись як рохкання або гавкання і розвиваються у компульсивні вираження. Копролалія (самовільні скатологічні вирази) зустрічається у 50% пацієнтів. Складні тики і копролалія можуть фізично і соціально вивести з ладу осіб. Тики мають тенденцію

бути більш складними ніж міоклонуси, але менш легкими ніж хореїчні рухи, від яких вони повинні найбільш відрізнитись. Пацієнт може самостійно їх пригнітити протягом секунд або хвилин.

На даний час прості тики часто лікуються бензодіазепінами. Для простих і складних тиків може бути використаний клонідин. Тривале використання клонідину не викликає тардивну дискінезію; його несприятливий вплив обмежується гіпотонією. В більш складних випадках, можуть бути потрібні психотропні агенти, такі як Галоперідол, але сторонні ефекти, такі як дисфорія, паркінсонізм, акатазія і тардивна дискінезія можуть обмежувати використання таких нейролептичних агентів. Необхідні безпечні і ефективні способи лікування цього синдрому.

Вікозалежна дегенерація (AMD) є звичайним захворюванням макули очей, яка є крихітною областю в сітківці, що відповідає за гостроту зору, центральне бачення необхідне для "дій перед собою", що включає читання і пересування. Особи з AMD втрачають чіткість бачення, центральне бачення. AMD розподіляється на дві форми: волога і суха. При сухій AMD, повільно руйнуються світлочутливі клітини макули. На даний час відсутні засоби для лікування сухої AMD. При вологій AMD, нові крижкі кровоносні судини утворюються нижче макули, як сухе AMD погіршення, і ці судини часто пропускають кров і рідину викликаючи пошкодження макули, що швидко призводить до втрати центрального бачення. Волога AMD може бути в деяких випадках вилікувана з використанням лазерної хірургії. Тому, необхідний фармацевтичний агент для лікування AMD.

Глаукома знаходиться в межах групи захворювань, що виникають внаслідок збільшення внутрішньо очного тиску призводячи до патологічних змін в оптичному тиску і негативно впливає на область зору. Медикаменти для лікування глаукоми або зменшують кількість рідини, що попадає у око, або збільшують дренаж рідин з ока для того щоб зменшити внутрішньоокулярний тиск. Однак, існуючі лікарські засоби мають недоліки, такі як нетривалий час дії або викликають сторонні ефекти, так що лікар окуліст повинен призначати інші лікарські засоби або модифікувати рецепт лікарського засобу, що використовується. Необхідні безпечні і ефективні способи лікування проблем пов'язаних з глаукомою.

Ішемічні періоди при глаукомі викликають вивільнення екситотоксичних амінокислот і стимулюють індукбельну форму оксидазотусинтази (iNOS), що призводить до нейродегенерації. Агоністи альфа 7 нікотину можуть стимулювати вивільнення інгібуючих амінокислот, таких як GABA, які будуть зменшувати гіперексцитабільність. Агоністи альфа 7 нікотину також є безпосередніми нейропротективними агентами для нейрональних клітин тіл. Таким чином, агоністи альфа 7 нікотину є нейропротективними при глаукомі.

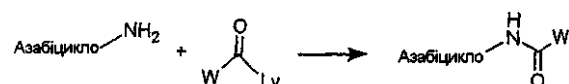
Особи, що страждають від болю, часто мають те, що називається як "проблемна триада" страждання від болю, що призводить до безсоння і смутку, всі з яких є тяжкими для особи і для родини особи, що страждає від болю. Біль сам собі виявляється в різних формах, включаючи, але не об-

межується, головний біль всіх складностей, біль у спині, нейрогенний і біль від інших різних захворювань, таких як артрит і рак, з болем від його присутності і його терапії. Біль може бути або хронічним (персистентний біль протягом місяців або років) або гострий (короткий, негайний біль, що повідомляє особі по можливе пошкодження і необхідне лікування). Особи, що страждають від болю відповідають по різному на окрему терапію з різними ступенями успіху. Необхідні безпечні і ефективні способи лікування болю.

В кінці кінців, сполуки представленого винаходу можуть бути використані в комбінаційній терапії з типовими і нетиповими психотропними лікарськими засобами (також називаються психотропні агенти). Всі сполуки в межах представленого винаходу є корисними і також можуть бути використані в комбінації з кожним іншим для одержання фармацевтичних композицій. Такі комбінаційні терапії зменшують ефективну дозу нейролептичного лікарського засобу і, таким чином, зменшують сторонні ефекти нейролептичних засобів. Деякими типовими нейролептичними засобами, що можуть бути використані в практиці винаходу є Халдол. Деякими нетиповими нейролептичними засобами є Зіпразидон, Оланзапін, Респіридон і Квітіапін.

Сполуки формули I можна одержати як показана на Схемі 1. Ключовою стадією в одержанні цього класу сполук є конденсування азабіциклоного замісника з необхідним хлоридом кислоти ($L_v=Cl$), змішаним ангідридом (наприклад, L_v =дифенілфосфорил, біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфоніл або ацилокси загальної формули $O-C(O)-R_{L_v}$, де R_{L_v} є фенілом або т-бутилом) або карбоксильною групою ($L_v=OH$) в присутності активуючого реагенту. Придатні активуючі реагенти добре відомі в цій галузі, [наприклад, дивіться Kiso, Y., Yajima, H. "Peptides" pp.39-91, San Diego, Calif., Academic Press, (1995), і включає, але не обмежується, агенти, такі як карбодіміди, фосфонієві і уронієві солі (такі як HATU).

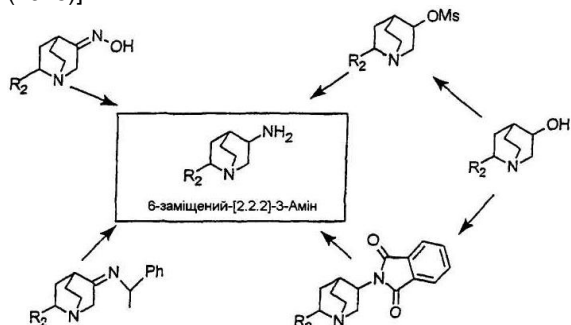
Схема 1



Зазвичай, кислоту активують використовуючи HATU або перетворюючи в ацилазид використовуючи DPPA. Прийнятний Азабіцикло-амін додають до розчину прийнятої активованої кислоти або азиду одержуючи бажану кінцеву сполуку. Або, кислоту перетворюють в змішаний ангідрид обробляючи біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлоридом в присутності TEA з CH_2Cl_2 або $CHCl_3$ як розчинником. Одержаний розчин ангідриду безпосередньо реагує з прийнятим доданим в надлишку аміном або використовуючи ДМФА або водний ДМФА як розчинник. В деяких випадках, естер (L_v є OMe або OEt) може реагувати безпосередньо з аміном в метанолі або етанолі, що кипить, даючи сполуки формули I.

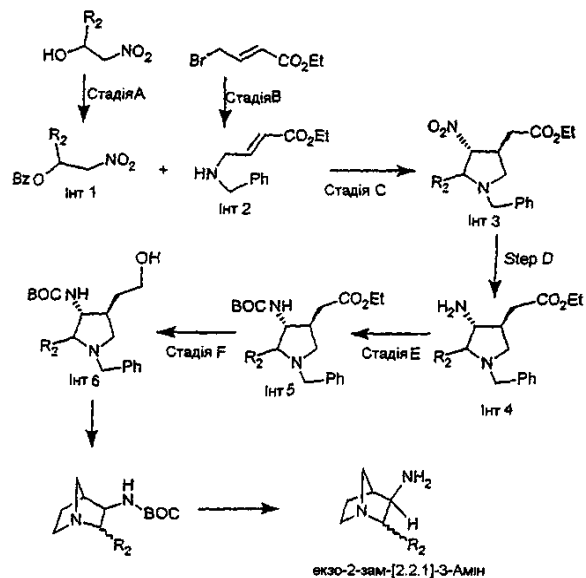
Ось деякі з способів за допомогою яких можуть бути одержані амінопередники Азабіцикло I. Деякі 6-заміщені-[2.2.2]-3-аміни відомі з літератури. Одержання сполук Азабіцикло I [описано в Acta Pol. Pharm. 179-85 (1981)]. Альтернативно, 6-

заміщені-[2.2.2]-3-амін можна одержати шляхом відновлення оксиму або іміну відповідного 6-заміщений-3-хінуклідинону за способами відомими середньому спеціалісту в цій галузі [дивіться J. Labelled Compds. Radiopharm., 53-60 (1995), J. Med. Chem. 988-995, (1998), Synth. Commun. 1895-1911 (1992), Synth. Commun. 2009-2015 (1996)]. Альтернативно, 6-заміщений-[2.2.2]-3-амін можна одержати з 6-заміщений-3-гідроксихінуклідину за реакцією Міцунобу з наступним зняттям захисту як описано [в Synth. Commun. 1895-1911 (1995)]. Альтернативно, 6-заміщений-[2.2.2]-3-амін можна одержати шляхом перетворення 6-заміщений-3-гідроксихінуклідину у відповідний мезилат або тозилат, з наступним заміщенням азидом натрію і відновленням як описано [в J. Med. Chem. 587-593 (1975)].

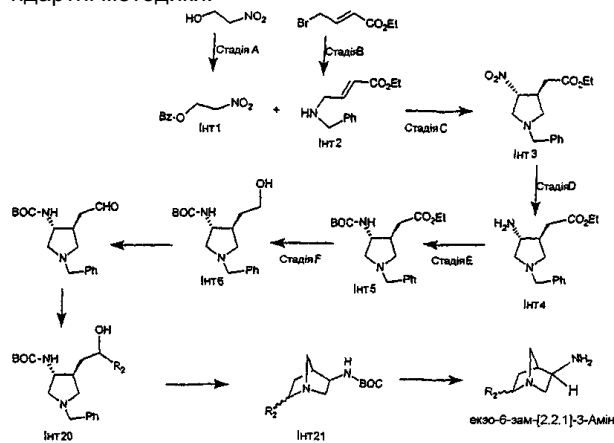


Оксими можна одержати шляхом обробки 3-хінуклідинонів гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності основи. Іміни можна одержати за допомогою обробки 3-хінуклідинонів первинним аміном за дегідратуючих умов. 3-гідроксихінуклідини можна одержати шляхом відновлення 3-хінуклідинонів. 6-заміщені-3-хінуклідинони можна одержати за допомогою відомих методик [дивіться J. Gen. Chem. Russia 3791-3795, (1963), J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1409-420 (1991), J. Org. Chem. 3982-3996 (2000)].

Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що способи описані для відновлення незаміщеного 3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану (Азабіцикло II, де R_2 відсутній) є однаково придатними для заміщених сполук (R_2 присутній і є іншим ніж H). Сполуки, де R_2 є іншим ніж H можна одержати з прийнятнозаміщених нітроспиртів використовуючи методики описані [в Tetrahedron (1997), 53, p.11121], як показано нижче. Способи синтезу нітроспиртів добре відомі з літератури [дивіться J. Am. Chem. Soc. (1947), 69, p 2608]. Схема приведена нижче є модифікацією синтезу екзо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану, як біс(гідро паратолуолсульфонатної) солі, детально описано тут, показує як одержати ці амінопередники. Бажану сіль можна одержати використовуючи стандартні методики.

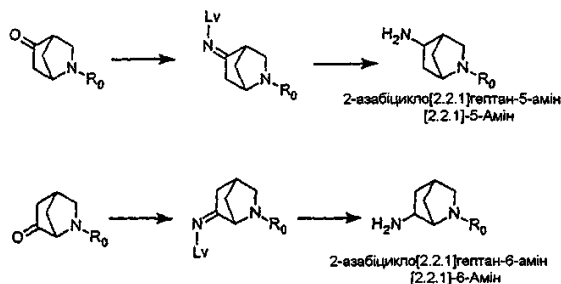


Сполуки для Азабіцикло II, де R_2 є іншим ніж H також можна одержати шляхом модифікування проміжних описаних в синтезі екзо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану, як біс(гідро паратолуолсульфонатної) солі, описану тут детально. Наприклад, Int 6 можна окисити до альдегіду і обробити органометалічним реагентом з одержанням Int 20 використовуючи методики описані [в Tetrahedron (1999), 55, p.13899]. Int 20 можна перетворити в амін використовуючи способи описані для синтезу екзо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану, як біс(гідро паратолуолсульфонатної) солі. Одержують один амін, бажану сіль можна одержати використовуючи стандартні методики.



Схеми, що використовують для одержання екзо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану. Однак, обговорювані модифікації є прийнятними також для одержання Ендо-ізомеру.

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт)-5-амін і 6-амін:



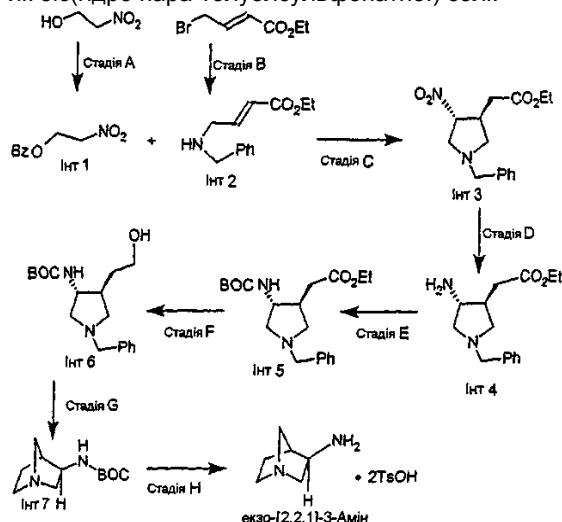
де Lv може бути $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ або $-\text{OCH}_2\text{Ph}$.

Відповідні амінопередники для Азабіцикло III і Азабіцикло IV можна одержати шляхом відновлення оксиму або іміну відповідного N-2-азабіцикло[2.2.1]гептанону за допомогою способів відомих спеціалісту в цій галузі [дивіться J. Labelled Compds. Radiopharm., 53-60 (1995), J. Med. Chem. 988-995, (1998), Synth. Commun. 1895-1911 (1992), Synth. Commun. 2009-2015 (1996)]. Оксими можна одержати за допомогою обробки N-2-азабіцикло[2.2.1]гептанонів гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності основи. Іміни можна одержати за допомогою обробки N-2-азабіцикло[2.2.1]гептанонів первинним аміном за умов дегідратації. N-2-азабіцикло[2.2.1]гептанони можна одержати за допомогою відомих методик [дивіться Tet. Lett. 1419-1422 (1999), J. Med. Chem. 2184-2191 (1992), J. Med. Chem. 706-720 (2000), J. Org. Chem., 4602-4616 (1995)].

Спеціалісту в цій галузі повинно також бути зрозуміло, що способи описані для взаємодії незаміщеного 1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну або 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-аміну (R_2 відсутній) є також прийнятними для заміщених сполук (R_2 є іншим ніж H) (Азабіцикло є V і VI, відповідно). R_2 замісник може бути введений як відомо спеціалісту в цій галузі використовуючи стандартні методики хімії алкілювання. Витримання 1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону або 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-ону в присутності утрудненої основи, такої як LDA (діізопропіламід літію) в розчиннику, такому як ТГФ або етер при температурі 0°C - -78°C з наступним додаванням алкілювального агента ($R_2\text{Lv}$, де $\text{Lv}=\text{Cl}$, Br , I , OTs і т.і.) буде, після нагрівання до приблизно 0°C - кт з наступною обробкою водою, забезпечувати бажану сполуку як суміш ізомерів. Хроматографічне розділення (флеш, ВЕРХ або хіральна ВЕРХ) буде давати бажані очищені алкіловані кетони. З яких одержують оксим і піддають відновленню одержуючи бажані стереоізомери.

Тіоаміди можна одержати з необхідних тіоестерів шляхом безпосереднього заміщення тіоестеру аміноазабіциклическою сполукою. Тіоестер можна одержати як описано [в J. Organometallic Chem., 95-98 (1987)]. Середній спеціаліст в цій галузі легко визначить, що згадані сполуки також можна одержати безпосередньо з амідів приведених тут безпосередньою обробкою таким реагентом, як реагент Лаввессона [дивіться Lawesson et al. in Bull. Soc. Chim. Belg., 229 (1978)] або P_4S_{10} [дивіться Chem. Rev., 45 (1961)]. Альтернативно, дітіокарбонний естер може реагувати з відповідною аміно-азабіцикло сполукою з утворенням того ж самого тіоаміду. Одержання Амінів:

Синтез екзо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану як біс(гідро пара-толуолсульфатної) солі:



Стадія А. Одержання 2-(бензоїлокси)-1-нітроетану (Інт 1).

Бензоїлхлорид (14,9мл, 128ммоль) додають до розчину, що перемішується, нітроетанолу (9,2мл, 128ммоль) в сухому бензолі (120мл). Розчин кип'ятять протягом 24г і потім концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент гексани- EtOAc (80:20) одержують Інт 1 як білу тверду речовину (68% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,0, 7,6, 7,4, 4,9, 4,8.

Стадія В. Одержання етил Е-4-(бензиламіно)-2-бутеноату (Інт 2).

Етил Е-4-бром-2-бутеноат (10мл, 56ммоль, технічний) додають до розчину, що перемішується, бензиламіну (16мл, 146ммоль) в CH_2Cl_2 (200мл) при кт. Реакційну суміш перемішують протягом 15хв., і розводять етером (1л). Суміш промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (3х) і водою, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент гексани- EtOAc (70:30) одержують Інт 2 як прозоре масло (62% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,4-7,2, 7,0, 6,0, 4,2, 3,8, 3,4, 2,1-1,8, 1,3.

Стадія С. Одержання транс-4-нітро-1-(фенілметил)-3-піролідиноцтової кислоти етилового естеру (Інт 3).

Розчин Інт 1 (6,81г, 34,9ммоль) і Інт 2 (7,65г, 34,9ммоль) в EtOH (70мл) перемішують при кт протягом 15г і потім концентрують у вакуумі. Залишок розводять етером (100мл) і насиченим водним розчином NaHCO_3 (100мл). Органічний шар відокремлюють і сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент гексани- EtOAc (85:15) одержують Інт 3 як прозоре масло (76% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,4-7,3, 4,8-4,7, 4,1, 3,8-3,6, 3,3-3,0, 2,7-2,6, 2,4-2,3, 1,2.

Стадія D. Одержання транс-4-аміно-1-(фенілметил)-3-піролідиноцтової кислоти етилового естеру (Інт 4).

Суміш Інт 3 (3,28г, 11,2ммоль) і RaNi (1,5г) в EtOH (100мл) поміщають в пляшку Пара і ідрують

протягом 4г в атмосфері водню (46псі) при кт. Суміш фільтрують крізь шар Целіту, і розчинник видаляють у вакуумі одержуючи Інт 4 як прозоре масло (100% вихід): ^1H ЯМР (300МГц , CDCl_3) δ 7,3-7,2, 4,1, 3,6, 3,2, 3,0-2,9, 2,8, 2,8-2,6, 2,6-2,4, 2,30-2,2, 1,2.

Стадія Е. Одержання транс-4-(1,1-диметилетоксикарбоніламідо)-1-(феніл метил)-3-піролідинової кислоти етилового естеру (Інт 5).

Ди-трет-бутилдикарбонат (3,67г, 16,8ммоль) додають до розчину, що перемішується, Інт 4 (2,94г, 11,2ммоль) в CH_2Cl_2 (30мл) охолоджену на бані з льодом. Реакцію залишають нагріватись до кт і перемішують протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент гексани- EtOAc (80:20) одержують Інт 5 як білу тверду речовину (77% вихід): ^1H ЯМР (300МГц , CDCl_3) δ 7,4-7,2, 5,1-4,9, 4,1, 4,0-3,8, 3,6, 3,2-3,0, 2,8-2,6, 2,5-2,4, 2,3-2,1, 1,4, 1,3.

Стадія Ф. Одержання транс (трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(2-гідроксиетил)-1-(N-фенілметил)піролідину (Інт 6).

Порошок LiAlH_4 (627мг, 16,5ммоль) додають маленькими порціями до розчину, що перемішується, Інт 5 (3,0г, 8,3ммоль) в безводному ТГФ (125мл) на -5°C бані. Суміш перемішують протягом 20хв. на -5°C бані, потім гасять послідовно додаючи воду (0,6мл), 15% (ваг/об) водний NaOH (0,6мл) і воду (1,8мл). Додають надлишок безводного K_2CO_3 і суміш перемішують протягом 1г, потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент EtOAc одержують Інт 6 як білу тверду речовину (94% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,4-7,3, 5,3-5,2, 4,1-4,0, 3,9-3,7, 3,3-3,2, 2,8-2,7, 2,3-2,1, 1,7, 1,5.

Інт 6 є рацемічною сумішшю, що можна розділити за допомогою хроматографії використовуючи колонку Diacel з хіральним наповненням АО. З двох енантіомерів таким чином одержують, (+)-енантіомер, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +35$ (с 1,0, MeOH), призводить до збільшення відповідних енантіомерно чистих екзо-4-S кінцевих сполук, не дивлячись на те, що (-)-енантіомер, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -34$ (с 0,98, MeOH), призводить до збільшення енантіомерно чистих екзо-4-R кінцевих сполук, що робить не критичним зміни способів приведені тут.

Стадія Г. Одержання екзо 3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-азабіцикло[2.2.1]гептану (Інт 7).

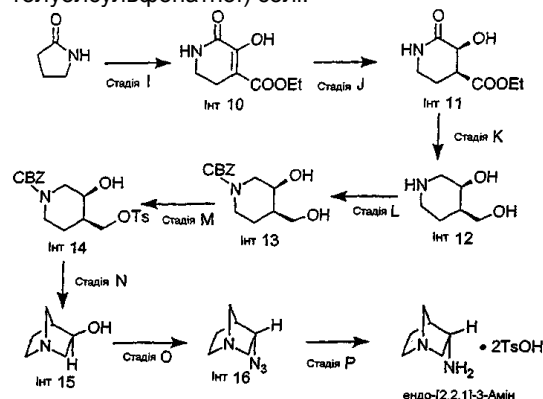
TEA (8,0г, 78,9мл) додають до розчину, що перемішується, Інт 6 (2,5г, 7,8ммоль) в CH_2Cl_2 (50мл), і реакцію охолоджують на бані лід-вода. Потім по краплям додають $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (5,5г, 47,8ммоль) і суміш перемішують протягом 10хв. на бані лід-вода. Одержану жовту суміш розводять насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагують CH_2Cl_2 декілька разів до відсутності продукту у водному шарі за ТШХ. Органічні шари об'єднують, промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в EtOH (85мл) і нагривають при кип'ятінні протягом 16г. Реакційну суміш залишають охолоджуватись до кт, переносять до пляшки Пара і обробляють 10% Pd/C каталізатором (1,25г). Пляшку поміщають в

атмосферу водню (53псі) на 16г. Суміш фільтрують крізь Целіт, і додають свіжий каталізатор (10% Pd/C , 1,25г). Гідрують протягом ночі. Процес повторюють більше трьох разів до завершення гідратування. Кінцеву суміш фільтрують крізь Целіт і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ (90:9,5:0,5) одержують Інт 7 як білу тверду речовину (46% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,6-5,5, 3,8-3,7, 3,3-3,2, 2,8-2,7, 2,0-1,8, 1,7-1,5, 1,5.

Стадія Н. Одержання екзо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану біс(гідро-пара-толуолсульфонату).

Пара-толуолсульфонові кислоти моногідрат (1,46г, 7,68ммоль) додають до розчину, що перемішується, Інт 7 (770мг, 3,63ммоль) в EtOH (50мл). Реакційну суміш нагривають при кип'ятінні протягом 10г, залишають охолоджуватись до кт. Осад збирають вакуумним фільтруванням і промивають холодним EtOH одержуючи екзо-[2.2.1]-3-Амін (як рацемічну суміш) як білу тверду речовину (84% вихід): ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,7, 7,3, 3,9-3,7, 3,7-3,3, 3,2, 2,4, 2,3-2,2, 1,9-1,8. Відповідні аміни можна одержати використовуючи розчинену Інт 6 одержуючи екзо-(4R)-[2.2.1]-3-Амін і екзо-(4S)-[2.2.1]-3-Амін.

Синтез ендо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану як біс(гідро-пара-толуолсульфонатної) солі:



Стадія І. Одержання етил 5-гідрокси-6-оксо-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-карбоксилату (Інт 10).

Абсолютний EtOH (92,0мл, 1,58ммоль) додають до суспензії, що механічно перемішується, етоксиду калію (33,2г, 395ммоль) в сухому толуолі (0,470л). Коли суміш гомогенізується, додають 2-піролідинон (33,6г, 395ммоль) і потім додають розчин діетил оксалату (53,1мл, 390ммоль) в толуолі (98мл) через воронку. Після завершення додавання, послідовно додають толуол (118мл) і EtOH (78мл). Суміш нагривають при кип'ятінні протягом 18г. Суміш охолоджують до кт і додають водну HCl (150мл 6,0М розчину). Суміш механічно перемішують протягом 15хв. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 і об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі до жовтого залишку. Залишок перекристалізують з EtOAc одержуючи Інт 10 як жовту тверду речовину (38% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 11,4, 7,4, 4,3, 3,4, 2,6, 1,3.

Стадія J. Одержання етил цис-3-гідрокси-2-оксопіридин-4-карбоксилату (Інт 11).

Суміш Інт 10 (15г, 81ммоль) і 5% родій на вугіллі (2,0г) в льодяній оцтовій кислоті поміщали в атмосферу водню (52псі). Суміш збовтують протягом 72г. Суміш фільтрують крізь Целіт і фільтрат концентрують у вакуумі одержуючи Інт 11 як білу тверду речовину (98% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,3, 4,2, 4,0-3,8, 3,4, 3,3-3,2, 2,2, 1,3.

Стадія К. Одержання цис-4-(гідроксиметил)піперидин-3-олу (Інт 12).

Інт 11 (3,7г, 19,9ммоль) як тверду речовину додають маленькими порціями до розчину, що перемішується, LiAlH_4 в ТГФ (80мл 1,0М розчину) на бані лід-вода. Суміш нагрівають до кт і потім реакцію нагрівають при кип'ятінні протягом 48г. Суміш охолоджують на бані лід-вода і потім по краплям додають воду (3,0мл, 170ммоль), після чого послідовно додають NaOH (3,0мл 15% (ваг/об) розчину) і воду (9,0мл, 500ммоль). Додають надлишок K_2CO_3 і суміш інтенсивно перемішують протягом 15хв. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі одержуючи Інт 12 як жовтий порошок (70% вихід): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,3, 4,1, 3,7, 3,5-3,2, 2,9-2,7, 2,5-2,3, 1,5, 1,3.

Стадія Л. Одержання бензил цис-3-гідрокси-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату (Інт 13).

N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (3,04г, 12,2ммоль) додають до розчину, що перемішується, Інт 12 (1,6г, 12,2ммоль) в насиченому водному NaHCO_3 (15мл) при кт. Суміш перемішують при кт протягом 18г. органічний і водний шари розділяють. Водний шар екстрагують етером (3 \times). Об'єднані органічні шари сушать над безводним K_2CO_3 , фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи Інт 13 як жовте масло (99% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,4-7,3, 5,2, 4,3, 4,1, 3,8-3,7, 3,0-2,8, 2,1, 1,9-1,7, 1,4.

Стадія М. Одержання бензил цис-3-гідрокси-4-[(4-метилфеніл)сульфонілоксиметил]піперидин-1-карбоксилату (Інт 14).

Пара-толуолсульфонілхлорид (1,0г, 5,3ммоль) додають до розчину, що перемішується, Інт 13 (3,6г, 5,3ммоль) в піридині (10мл) на -15°C бані. Суміш перемішують протягом 4г, після чого додають HCl (4,5мл 6,0М розчину). Додають CH_2Cl_2 (5мл). Органічний і водний шари розділяють. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи Інт 14 як безбарвне масло (78% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,8, 7,4-7,2, 5,1, 4,3-4,2, 4,1, 3,9-3,8, 2,9-2,7, 2,4, 1,9, 1,6-1,3.

Стадія N. Одержання екзо-1-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-олу (Інт 15).

Суміш Інт 14 (3,6г, 8,6ммоль) і 10% Pd/C каталізатор (500мг) в EtOH (50мл) поміщають в атмосферу водню. Суміш збовтують протягом 16г. Суміш фільтрують крізь Целіт. До фільтрату додають твердий NaHCO_3 (1,1г, 13ммоль) і суміш нагрівають на масляній бані при 50°C протягом 5г. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в насиченому водному розчині K_2CO_3 . Продовжують екстракцію водного шару використовуючи рідинно-рідинно екстракційний апарат (18г), після чого висушують органічний шар над безводним K_2CO_3 і видаляють розчинник у вакуумі одержуючи Інт 15 як білу тверду речовину (91% вихід): ^1H ЯМР

δ 3,8, 3,0-2,8, 2,6-2,5, 2,4-2,3, 1,7,1,1.

Стадія О. Одержання ендо-3-азидо-1-азабіцикло[2.2.1]гептану (Інт 16).

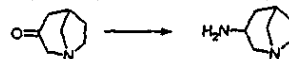
До суміші Інт 15 (1,0г, 8,9ммоль) і трифенілфосфіну (3,0г, 11,5ммоль) в толуол-ТГФ (50мл, 3:2) на бані лід-вода додають послідовно розчин азотистої кислоти в толуолі (15мл приблизно 2М розчин) і розчин діетил азадикарбоксилату (1,8мл, 11,5ммоль) в толуолі (20мл). Суміш залишають нагріватись до кт і перемішують протягом 18г. Суміш екстрагують водним 1,0М розчином HCl . Водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари відкидають. рН водного шару доводять до 9 50% водним розчином NaOH . Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (3 \times) і об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент CHCl_3 - $\text{MeOH}-\text{NH}_4\text{OH}$ (92:7:1) одержують Інт 16 як безбарвне масло (41% вихід): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,1, 3,2,2,8,2,7-2,5,2,2,1,9,1,5.

Стадія Р. Одержання ендо-3-аміно-1-азабіцикло[2.2.1]гептану біс(гідро-пара-толуолсульфонату).

Суміш Інт 16 (250мг, 1,8ммоль) і 10% Pd/C каталізатору (12мг) в EtOH (10мл) поміщають в атмосферу водню (15псі). Суміш перемішують протягом 1г при кт. Суміш фільтрують крізь Целіт, і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в EtOH (10мл) і додають паратолуолсульфонові кислоти моногідрат (690мг, 3,7ммоль). Суміш перемішують протягом 30хв. і осад фільтрують. Осад промивають послідовно холодним EtOH і етером. Осад висушують у вакуумі одержуючи ендо-[2.2.1]-3-Амін як білу тверду речовину (85% вихід): ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,7, 7,3, 4,2, 3,9, 3,6-3,4, 3,3-3,2, 2,4, 2,3, 2,1.

Одержання 3.2.1-Аміну:

екзо- і ендо-1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміни одержують з 1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону [Thill, B.P., Aaron, H.S., J. Org. Chem., 4376-4380 (1968)] згідно з загальною методикою описаною [Lewin, A. H., et al., J. Med. Chem., 988-995 (1998)].



екзо-1-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-амінугідрохлорид (екзо-[3.2.1]-Амін):

Суміш гідрохлориду 1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (2,80г, 17,3ммоль), етанолу (25мл) і гідрохлориду гідроксиламін (1,56г, 22,4ммоль) обробляють тригідратом ацетату натрію (7,07г, 51,2ммоль). Суміш перемішують протягом 3г і випарюють у вакуумі. Залишок розводять CH_2Cl_2 , обробляють вугіллям, фільтрують і випарюють. Одержаний матеріал переносять в 1-пропанол (45мл) і нагрівають на 100°C масляній бані. Розчин обробляють металічним натрієм (6,4г порціями). Нагрівання продовжують протягом 3г і суміш охолоджують до кт. Обережно додають воду і органічний шар екстрагують, сушать (MgSO_4), фільтрують, підкислюють MeOH/HCl (г) і випарюють. Додають 2-пропанол і одержану тверду речовину фільтрують і сушать у вакуумі одержуючи екзо-[3.2.1]-Амін з 49% виходом. МС для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\cdot(\text{HCl})_2$ (ECI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $m/z=127$.

ендо-1-Азабіцикло [3.2.1]октан-3-аміну дигідрохлорид (ендо-[3.2.1]-Амін):

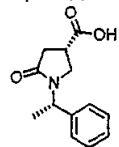
Суміш гідрохлориду 1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (2,80г, 17,3ммоль), етанолу (25мл) і гідрохлориду гідроксиламіну (1,56г, 22,4ммоль) обробляють тригідратом ацетату натрію (7,07г, 51,2ммоль). Суміш перемішують протягом 3г і випарюють у вакуумі. Залишок розводять CH_2Cl_2 , обробляють вугіллям, фільтрують і випарюють. Одержаний оксим (3,1ммоль) обробляють оцтовою кислотою (30мл) і гідрують при 50псі над PtO_2 (50мг) протягом 12г. Суміш потім фільтрують і випарюють. Залишок переносять в мінімальну кількість води (6мл) і рН доводять до >12 використовуючи твердий NaOH . Суміш потім екстрагують етилацетатом (4×25мл), сушать над MgSO_4 , фільтрують, обробляють етерним HCl і випарюють одержуючи ендо-[3.2.1]-Амін.

1-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін:

Одержання 3R,5R-[3.2.1]-Аміну:

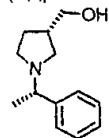
Цей амін також можна одержати згідно з наступною методикою:

(3S)-1-[(S)-1-фенетил]-5-оксо-3-піролідінкарбонова кислота:



Згідно з методикою описаною в літературі [Nielsen et al. J. Med. Chem 1990, 70-77], суміш ітаконової кислоти (123,17г, 946,7ммоль) і (S)-(-)- α -метилбензиламіну (122,0мл, 946,4ммоль) нагрівають (без розчинника) на 160°C масляній бані протягом 4г. Після охолодження, додають MeOH (-200мл) і одержану тверду речовину збирають фільтруванням. Тверду речовину обробляють EtOH (-700мл) і нагрівають використовуючи парову баню до -450мл розчинника. Після охолодження до кт, тверду речовину збирають і сушать одержуючи 83,2г кристалічної речовини: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -80$ (с 0,97, ДМСО). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 12,66, 7,20-7,40, 5,23, 3,40-3,55, 3,10-3,25, 2,40-2,65, 1,45; МС (EI) m/z 233 (M^+).

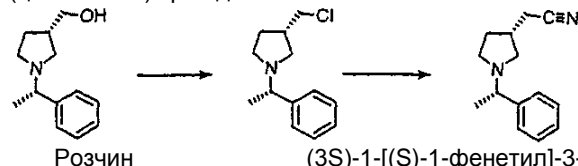
(3S)-1-[(S)-1-Фенетил]-3-(гідроксиметил)піролідін:



Суспензію (3S)-1-[(S)-1-фенетил]-5-оксо-3-піролідінкарбонової кислоти (82,30г, 352,8ммоль) в Et_2O (200мл) додають маленькими порціями до суспензії LiAlH_4 (17,41г, 458,6ммоль) в Et_2O (700мл). Суміш починає кипіти після додавання. Воронку для додавання, що містить суспензію, промивають Et_2O (2×50мл) і суміш нагрівають на 50°C масляній бані ще 2г і спочатку залишають охолоджуватись до кт і потім охолоджують використовуючи баню з льодом. Суміш обережно обробляють H_2O (62мл). Одержаний осад фільтрують, промивають Et_2O і відкидають. Фільтрат концентрують до жовтого масла. Потім до масла додають EtOAc , починає утворюватись тверда

речовина. Потім додають гексан, суміш фільтрують і тверду речовину висушують одержуючи 43,3г. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -71$ (с 0,94, CHCl_3); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,45, 3,60-3,70, 3,40-3,60, 3,19, 3,05-3,15, 2,35-2,55, 2,25-2,35, 1,95-2,10, 1,75-1,90, 1,42; ВРМС (БША) розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ (M^+) 206,1545, знайдено 206,1532.

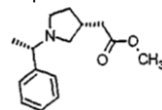
(3R)-1-[(S)-1-Фенетил]-3-(ціанометил)піролідін:



(3S)-1-[(S)-1-фенетил]-3-(гідроксиметил)піролідину (42,75г, 208,23ммоль) в хлороформі (350мл) нагрівають до кипіння під N_2 . Розчин обробляють по краплям протягом 45хв. розчином тіонілхлориду (41,8мл, 573ммоль) в хлороформі (40мл). Суміш перемішують протягом ще 30хв., охолоджують і концентрують. Залишок розводять H_2O (~200мл), 1N NaOH додають до рН ~8 (рН папір). Додають маленьку порцію (~50мл) нас. NaHCO_3 і основну суміш екстрагують EtOAc (3×400мл), промивають розсоллом, сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують одержуючи 46,51г

(3S)-1-[(S)-1-фенетил]-3-(хлорметил)піролідину: МС (EI+) m/z 224,2 (M^+). Хлорид (46,35г, 208,0ммоль) переносять до колби, додають ДМСО (200мл) і розчин обробляють NaCN (17,84г, 363,9ммоль). Суміш нагрівають під N_2 на 100°C масляній бані протягом ночі і охолоджують. Коричневу суміш виливають в H_2O (300мл) і екстрагують EtOAc (1000мл порціями). Об'єднаний органічний шар промивають H_2O (6×~50мл), розсоллом (~100мл), сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують одержуючи 40,61г масла: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,40, 3,26, 2,70-2,85, 2,40-2,60, 2,27, 2,10-2,20, 1,50-1,70, 1,41; МС (EI+) для m/z 215,2 (M^+).

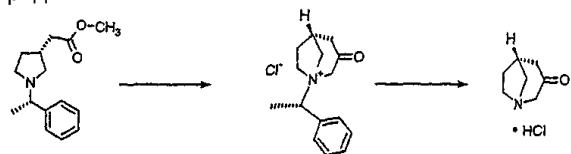
(3R)-Метил 1-[(S)-1-фенілетил]піролідін-3-ацетат:



Ацетилхлорид (270мл, 3,8моль) обережно додають до колби, що містить охолоджений (0°C) метанол (1100мл). Після завершення додавання, кислий розчин перемішують протягом 45хв. (0°C) і потім додають (3R)-1-[(S)-1-фенетил]-3-(ціанометил)піролідін (40,50г, 189,0ммоль) в метанолі (200мл). Баню з льодом видаляють і суміш перемішують протягом 100г при кт. Одержану суспензію концентрують. Додають воду (~600мл), суміш перемішують протягом 45хв. і потім рН доводять (роблять основним) додаючи 700мл нас. вод. NaHCO_3 . Суміш екстрагують EtOAc (3×300мл). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (MgSO_4), фільтрують крізь Целіт і концентрують одержуючи 36,86г масла: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,40, 3,69, 3,30-3,40, 2,85-2,95, 2,40-2,70, 2,00-2,20, 1,10-1,65; МС (EI+) m/z 248,2 (M^+).

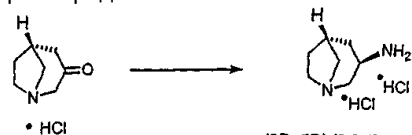
(5R)-1-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону гідрохло-

риді:



Розчин (3R)-метил 1-[(S)-1-фенілетил]піролідин-3-ацетату (25,72г, 104,0ммоль) в ТГФ (265мл) охолоджують під N_2 на бані CO_2 /ацетон. Далі, додають ICH_2Cl (22,7мл, 312,0ммоль) і суміш перемішують протягом 30хв. Повільно протягом 30хв. додають розчин 2,0М діізопропіламіду літію (гептан/ТГФ/етилбензол, 156мл, 312ммоль). Внутрішня температура піднімається максимум до $-40^\circ C$ під час цього додавання. Через 1г, додають нас. NH_4Cl (100мл) і суміш залишають нагріватись до кт. Органічний шар відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують. Одержану піну хроматографують (300г SiO_2 , $CHCl_3$ -MeOH- NH_4OH (89:10:1) далі $CHCl_3$ -MeOH (3:1). Фракції продукту об'єднують і концентрують одержуючи (5R)-3-оксо-1-[(1S)-1-фенілетил]-1-азоніобіцикло[3.2.1]октанхлорид (10,12г) як піну (МС (ESI+) m/z 230,1 ($M+H^+$)). Цю піну (10,1г, 38ммоль) переносять в MeOH (500мл), додають 10% Pd(C) (3,0г) і суміш гідрують (45 псі) протягом ночі. Суміш фільтрують і піддають повторному відновленню (9,1г, 10% Pd/C, 50псі). Через 5г, ТШХ вказує зникнення (5R)-3-оксо-1-[(1S)-1-фенілетил]-1-азоніобіцикло[3.2.1]октанхлориду. Суміш фільтрують, концентрують і розтирають (мінімальна кількість iPrOH) одержуючи 3,73г з двох порцій, як тверду речовину: $[\alpha]_D^{25} = 33$ (с 0,97, ДМСО); ВРМС (БША) розраховано для $C_{17}H_{21}NO$ ($M+H^+$) 126,0919, знайдено 126,0937.

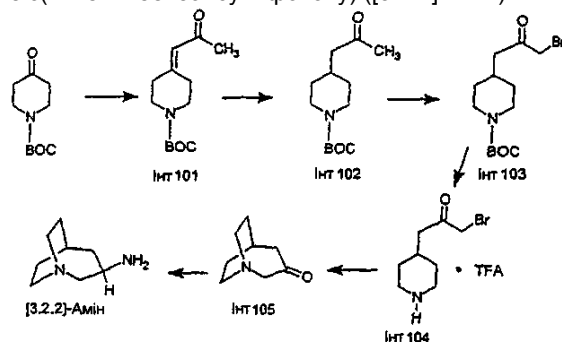
(3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін дигідрохлорид:



До колби, що містить (5R)-1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону гідрохлорид (3,64г, 22,6ммоль), гідрохлорид гідроксиламіну (2,04г, 29,4ммоль) і етанол (130мл) додають тригідрат ацетату натрію (9,23г, 67,8ммоль). Суміш перемішують протягом 3г і фільтрують і концентрують. Одержану білу тверду речовину переносять в н-пропанол (100мл) і додають натрій (~13,6г, 618ммоль) 20-25 порціями. Реакція спонтанно починає кипіти і реакцію нагрівають на масляній бані ($100^\circ C$). Додавання завершують за ~20хв і суміш твердіє через ~40хв. Масляну баню видаляють і додають н-пропанол (2x25мл) розчиняючи металічний натрій, що залишився. Суміш обережно гасять додаючи по краплям H_2O (100мл). Додають нас. вод. NaCl (20мл) і шари розділяють. Органічний шар висушують ($MgSO_4$), фільтрують, обробляють свіжоодержаним MeOH/HCl, і концентрують. Одержану тверду речовину розтирають з 30мл EtOH, фільтрують і сушать у вакуумі одержуючи 3,51г як білу тверду речовину: $[\alpha]_D^{25} = -3$ (с 0,94, ДМСО); 1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 3,60-3,80, 2,95-3,10, 2,65-2,75, 1,90-2,15, 1,70-1,90; ВРМС

(БША) розраховано для $C_{17}H_{21}N_2$ ($M+H^+$) 127,1235, знайдено 127,1235.

Одержання 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-аміну біс(4-метилбензолсульфонату) ([3.2.2]-Амін)



Одержання трет-бутил 4-(2-оксопропіліден)піперидин-1-карбоксилату (Інт 101):

Гідрид натрію (60% дисперсія в маслі, 2,01г, 50,2ммоль) промивають пентаном (3x) і суспендують в сухому ТГФ (40мл). Розчин охолоджують до $0^\circ C$ і по краплям додають діетил (2-оксопропіл)фосфонат (9,75г, 50,2ммоль). Після завершення додавання, розчин нагрівають до кт і перемішують протягом 30хв. Порціями протягом 10 хвилин додають трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (5,0г, 25,1ммоль), після цього перемішують при кт протягом 2г. Додають насичений водний розчин хлориду амонію, після чого розводять етером. Органічний шар екстрагують водою. Органічний шар сушать над безводним $MgSO_4$, фільтрують і концентрують до жовтого масла. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент гексани-етер (60:40) одержуючи 4,5г (75%) Інт 101 як білу тверду речовину: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,2, 3,5, 3,4, 2,9, 2,3, 2,2, 1,5.

Одержання трет-бутил 4-(2-оксопропіл)піперидин-1-карбоксилату (Інт 102):

Суміш Інт 101 (4,5г, 19ммоль) і 10% паладію на активованому вугіллі (450мг) в EtOH (150мл) поміщають в пляшку Пара і гідрують протягом 5г при 50псі. Суміш фільтрують крізь Целіт і фільтрат концентрують у вакуумі одержуючи 4,3г (94%) Інт 102 як прозоре масло: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,1, 2,8, 2,4, 2,2, 2,0, 1,7, 1,5, 1,1.

Одержання трет-бутил 4-(3-бром-2-оксопропіл)піперидин-1-карбоксилату (Інт 103):

До розчину, що перемішується, гексаметилдісिलіламіду літію в ТГФ (20,0мл, 1,0М) на $-78^\circ C$ бані по краплям додають хлортриметилсилан (11,0мл, 86,4ммоль). Суміш перемішують при $-78^\circ C$ протягом 20хв., після чого по краплям додають Інт 102 (3,21г, 13,3ммоль) в ТГФ (50мл). Після завершення додавання, суміш перемішують при $-78^\circ C$ протягом 30хв. Суміш нагрівають до $0^\circ C$ на бані лід-вода і додають трибромід фенілтриметиламонію (5,25г, 14,0ммоль). Суміш перемішують на бані з льодом протягом 30хв., після чого додають воду і етер. Водний шар промивають етером і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином тіосульфату натрію. Органічний шар сушать над безводним $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи жовте масло. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш

хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент гексани-етер (60:40) одержують 2,2г (52%) Інт 103 як трохи-жовте масло: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,2-4,1, 3,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,1-2,0, 1,7, 1,5, 1,2-1,1,2.

Одержання трифторацетату 1-бром-3-піперидин-4-ілацетону (Інт 104):

До розчину, що перемішується, Інт 103 (2,2г, 6,9ммоль) в CH_2Cl_2 (30мл) на бані лід-вода додають трифтороцтову кислоту (10мл, 130ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 30хв. Леткі речовини видаляють у вакуумі одержуючи 2,0г (87%) Інт 104 як жовтий залишок: МС (ЕСІ) для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/e 220.

Одержання 1-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-ону (Інт 105):

До розчину, що перемішується, DIEA (13мл) в ацетонітрилі (680мл) при температурі кипіння додають розчин Інт 104 (2,0г, 6,0ммоль) в ацетонітрилі (125мл) протягом 4г через шприцевий насос. Суміш витримують при температурі кипіння протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі і залишок, що залишився, розділяють між насиченим водним розчином K_2CO_3 і $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (90:10). Водний шар екстрагують $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (90:10) і об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі до коричневого масла. Неочищений продукт очищають за допомогою флеш хроматографії на силікагелі. Використовуючи як елюент $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ (95:4,5:0,5) одержуючи 600мг (72%) Інт 105 як чисту тверду речовину: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,7, 3,3-3,2, 3,1-3,0, 2,7, 2,3, 2,0-1,8.

До суміш, що перемішується, Інт 105 (330мг, 2,4ммоль) і тригідрату ацетату натрію (670мг, 4,8ммоль) в EtOH (6,0мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (200мг, 2,8ммоль). Суміш перемішують при кт протягом 10г. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі до жовтої твердої речовини. До розчину твердої речовини (350мг, 2,3ммоль) в н-пропанолі (30мл) при температурі кипіння маленькими порціями протягом 30хв. додають металічний натрій (2,0г, 87ммоль). Кип'ятіння продовжують протягом 2г. Розчин охолоджують до кт і додають розеол. Суміш екстрагують н-пропанолом і об'єднані органічні шари концентрують у вакуумі. Залишок переносять в CHCl_3 і тверді речовини фільтрують. Фільтрат сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі до чистої твердої речовини. До розчину, що перемішується, твердої речовини (320мг, 2,3ммоль) в EtOH (4мл) додають моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (875мг, 4,6ммоль). Розчин нагрівають на водяній бані при 45°C протягом 30хв., і після видалення розчинника одержують 710мг (62%) [3.2.2]-Аміну, як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,7, 7,3, 4,1-3,9, 3,6-3,4, 2,6-2,5, 2,4, 2,2-2,1, 2,1-2,0, 1,9.

Розділення стереоізомерів:

Амін можна сконденсувати з утворенням прийнятних амідів або тіоамідів як рацемічну суміш. Рацемічну суміш можна потім розділити за допомогою хроматографії використовуючи хіральні колонки або хіральну ВЕРХ, методики добре відомі в цій галузі, з утворенням необхідних розділених енантіомерів 3(R) і 3(S) згаданих амідів або тіоамідів.

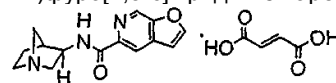
Наступні приклади приводяться як приклади і їх не слід розглядати як такі, що обмежують рамки цього винаходу тільки цими прикладами і названими сполуками. Також, солі одержані в прикладах є тільки прикладами і їх не слід розглядати як такі, що обмежують винахід. Будь-яка фармацевтично прийнятна сіль може бути одержана середнім спеціалістом в цій галузі. Крім того, згадані специфічні стереоізомери є тільки прикладами і подібно назви специфічних стереоізомерів приведені спрощено, і жоден метод номенклатури не повинен обмежувати будь-яким чином рамки винаходу. Винахід включає наступні приклади в чистій стереоізомерній формі всіх оптичноактивних центрів або як рацемічні суміші.

Крім того, приклади забезпечують здійснення винаходу використовуючи специфічний амін як вказано в прикладах. Однак, будь-який описаний амін може бути використаний для внесення некритичних змін, але виходячи з прийнятного аміну. Тому, стереоспецифічність одержаної сполуки не зображається і може бути не структурною. Але, рамки цього винаходу включають різні стереоізомери як тут описано, також як і рацемічні суміші.

Конденсування Аміну з необхідною Кислотою:

Приклад 1(i)

Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фуру[2,3-с]піридин-5-карбоксамід-фумарат



2-Хлор-3-піридинол (20,0г, 0,154ммоль), NaHCO_3 (19,5г, 0,232ммоль, 1,5екв.) і 150мл води поміщають в колбу. Колбу поміщають на масляну баню з 90°C , і через 5хв., шістьма нееквівалентними дозами з наступним порядком: 12мл, 3×8мл, потім 2,2мл всі з 90-хв інтервалами і потім останні 2,3мл додають 37% водний формальдегід (40,5мл, 0,541ммоль, 3,5екв.), після чого реакцію перемішують протягом 15г при 90°C Реакцію перемішують при 90°C ще 4г і потім охолоджують поміщаючи колбу на баню з льодом. pH реакції потім доводять до 1 використовуючи 6N HCl. Реакцію перемішують протягом 1,5г на бані з льодом в результаті чого утворюється небажана тверда речовина. Небажану тверду речовину видаляють фільтруванням і фільтрат екстрагують сім разів EtOAc. Об'єднані органічні екстракти концентрують у вакуумі, до колби додають толуол і видаляють у вакуумі азеотропну воду і потім додають CH_2Cl_2 і видаляють у вакуумі одержуючи 2-хлор-6-(гідроксиметил)-3-піридинол (C1) як блідо-жовту тверду речовину (81 % вихід) достатньо чисто для наступної реакції. МС (ЕІ) для $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_2$, M/z : 159 (M) $^+$.

C1 (11,6г, 72,7ммоль) і NaHCO_3 (18,3г, 218ммоль) додають до 200мл H_2O . Суміш перемішують до гомогенності, колбу поміщають на баню з льодом, додають йод (19,4г, 76,3ммоль) і реакцію перемішують протягом тижня при кт. pH суміші доводять до 3 2N NaHSO_4 і суміш екстрагують 4×50мл EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі до жовтої твердої речовини. Неочищену тверду речовину промивають EtOAc одержуючи 2-хлор-6-(гідроксиметил)-4-йод-3-піридинол (C2) як

майже-білу тверду речовину (62% вихід) і фільтрат концентрують до маленького об'єму і хроматографують на 250г силікагелю (230-400меш) використовуючи в якості елюенту 2,5:4,5:4:0,1 EtOAc/CH₂Cl₂/гексан/оцтова кислота одержуючи ще чисту C2 (12% вихід). МС (EI) для C₆H₅Cl/NO₂, m/z: 285(M)⁺.

C2 (13,9г, 48,6ммоль) об'єднують з триметилсилілацетиленом (9,6мл, 68ммоль), дихлоридом біс(трифенілфосфін)паладію (1,02г, 1,46ммоль) і йодидом міді (139мг, 0,73ммоль) в 80мл CHCl₃/40мл ТГФ під N₂. Додають TEA (21мл, 151ммоль) і реакцію перемішують 3г при кт і розводять 200мл CHCl₃. Суміш промивають 2×150мл 5% HCl і об'єднані водні шари екстрагують 2×50мл CHCl₃. Об'єднаний органічний шар промивають 100мл 50% насиченим NaCl, сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі до бурштинового масла. Неочищений матеріал хроматографують на 350г силікагелю (230-400меш), використовуючи в якості елюенту 35% EtOAc/гексан одержуючи 2-хлор-6-(гідроксиметил)-4-[(триметилсиліл)етиніл]-3-піридинол (C3) як золотисту тверду речовину (92% вихід). МС (EI) для C₁₁H₁₄ClNO₂Si, m/z: 255(M)⁺.

C3 (7,9г, 31,2ммоль) і йодид міді (297мг, 1,6ммоль) в 60мл EtOH/60мл TEA додають до колби. Реакцію поміщають на масляній бані при 70°C протягом 3,5г, охолоджують до кт і концентрують у вакуумі. Залишок розділяють між 100мл 5% HCl і CH₂Cl₂ (4×50мл). Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи 6,5г неочищеної бурштинової твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 300г силікагелю (230-400меш) використовуючи в якості елюенту 30-40% EtOAc/гексан. Два набори фракцій з двох різних бажаних сполук визначають за допомогою ТШХ/УФ. Дві сполуки елюють окремо. Перша фракція об'єднують і концентрують одержуючи [7-хлор-2-(триметилсиліл)фууро[2,3-с]піридин-5-іл]метанол (C5) як білу тверду речовину (46% вихід). Пізніші фракції об'єднують і концентрують одержуючи (7-хлорфууро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол (C4) як білу тверду речовину (27% вихід). МС (EI) для C₈H₆ClNO₂, M/z: 183 (M)⁺ для C4. ВРМС (БША) розрахована для C₁₁H₁₄ClNO₂Si m/z: 255,0482, знайдено 255,0481 для C5.

C5 (1,05г, 4,1ммоль) і 10% Pd/C каталізатору (1,05г) поміщають в 20мл абсолютного EtOH. Додають циклогексен (4мл, 40,1ммоль) і реакцію кип'ятять протягом 2,5г, і потім фільтрують крізь Целіт. Залишок на фільтрі промивають 1:1 EtOH/CH₂Cl₂ і фільтрат концентрують до блідо-жовтої твердої речовини. Залишок розділяють між 40мл насиченого NaHCO₃ і екстрагують CH₂Cl₂ (4×20мл). Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують, і потім концентрують у вакуумі до блідого масла (1,04г). Бліде масло хроматографують на 50г силікагелю (230-400меш) використовуючи в якості елюенту 50-70% EtOAc/гексан одержуючи 5-гідроксиметил-2-триметилсиліл-фууро[2,3-с]піридин (C14) як білу тверду речовину (90% вихід). МС (EI) для C₁₁H₁₅NO₂Si, m/z: 221 (M)⁺.

C14 (770мг, 3,48ммоль) розчиняють в 10мл MeOH. Додають 2N NaOH (3мл, 6ммоль) і реакцію

перемішують протягом 1,5г при кт. Розчин концентрують у вакуумі до залишку. Додають воду (20мл) до залишку і екстрагують 4×10мл CH₂Cl₂. Об'єднаний органічний шар сушать над безводним K₂CO₃, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи фууро[2,3-с]піридин-5-ілметанол (C16) як білу тверду речовину (90% вихід). Аналіз розрахована для C₈H₇NO₂: C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39. Знайдено: C, 64,60; H, 4,56; N, 9,44.

Оксалілхлорид (685мкл, 7,8ммоль) розчиняють в 30мл CH₂Cl₂ в сухій колбі під N₂. Колбу поміщають на баню сухий лід/ацетон, по краплям додають DMSO (1,11мл, 15,6ммоль) в 5мл CH₂Cl₂ і суміш перемішують протягом 20хв. Додають C16 (1,0г, 6,7ммоль) в 10мл CH₂Cl₂ і реакцію перемішують 30хв. при -78°C. Додають TEA (4,7мл, 33,5ммоль), реакцію залишають нагріватись до кт, перемішують 1г і промивають 25мл насиченого NaHCO₃. Органічний шар сушать над безводним K₂CO₃, фільтрують і концентрують у вакуумі до оранжевої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 50г силікагелю (230-400меш) використовуючи в якості елюенту 33% EtOAc/гексан одержуючи фууро[2,3-с]піридин-5-карбальдегід (C17) як білу тверду речовину (86% вихід). МС (EI) для C₈H₅NO₂, m/z: 147(M)⁺.

C17 (850мг, 5,8ммоль) розчиняють в 10мл DMSO. Додають KH₂PO₄ (221мг, 1,6ммоль) в 3мл H₂O і потім додають NaClO₂ (920мг, 8,2ммоль) в 7мл H₂O і реакцію перемішують 3г при кт. Реакцію розводять 25мл води і pH доводять до 10 використовуючи 2N NaOH, і суміш екстрагують 3×20мл етером. Об'єднаний етерний шар відкидають. pH водного шару доводять до 3,5 10% водною HCl і екстрагують 13×10мл 10% MeOH/CH₂Cl₂. MeOH/CH₂Cl₂ органічний шар сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі до блідого масла. DMSO, що залишився, видаляють в потоці N₂ при кт одержуючи білу пасту. Пасту розчиняють в MeOH і концентрують до суха. Білу тверду речовину промивають етером і сушать одержуючи неочищену фууро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C18) (94% вихід). МС (EI) для C₈H₅NO₃, 162,8 (M-H)⁻.

Стадія 1а. Одержання Карбоксаміду:

До розчину, що перемішується, фууро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти (C18) (294мг, 1,80ммоль) в сухому ТГФ-ДМФА (12мл, 5:1) додають DIEA (956мкл, 5,49ммоль), після чого екстрагують [2.2.1]-3-Амін (747мг, 1,64ммоль). Розчин охолоджують на бані з льодом і потім додають NATU (684мг, 1,80ммоль). Розчин залишають нагріватись до кт і перемішують протягом 16г. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок, що залишився, розділяють між насиченим водним розчином K₂CO₃ і 9:1 CHCl₃-MeOH. Водний шар екстрагують 9:1 CHCl₃-MeOH і об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи бажаний карбоксамід як світло-жовту тверду речовину (420мг, 100%): МС для C₁₄H₁₆N₃O₂ (EI) m/e 258 (M+H).

Стадія 1б. Одержання фумарату.

До розчину, що перемішується, продукту з Стадії 1а (200мг, 0,78ммоль) в ацетоні (5мл) додають гарячий розчин фумарової кислоти (90мг, 0,78ммоль) в IPA (2мл). Суміш перемішують про-

тягом 30хв. на 50°C водяній бані. Розчинники видаляють у вакуумі і залишок, що залишився, розчиняють в ацетоні (5мл). Суміш перемішують протягом ночі при кт. Тверду речовину, що утворилась, збирають фільтруванням і промивають ацетоном. Тверду речовину висушують у вакуумі протягом ночі одержуючи 156мг (54%) Прикладу 1(i), як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,9, 8,5, 8,1, 7,1, 6,7, 4,3, 3,7, 3,6, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 2,2, 1,9.

Приклад 1(i-b)

Екзот-4(R)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід, використовуючи екзот-(4R)-[2.2.1]-3-Амін: ^1H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,9, 8,5, 8,1, 7,1, 6,7, 4,3, 3,7, 3,6, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 2,2, 1,9.

приклад 1 (i-c)

Екзо-(рацемічний)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід, використовуючи екзо-[2.2.1]-3-Амін

Приклад 1(i-d)

(+)-N-[ендо-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід і

Приклад 1 (i-e)

(-)-N-[ендо-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

До розчину, що перемішується, фууро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти (400мг, 0,877ммоль) в безводному ДМФА (10мл) додають DIEA (626мкл, 3,59ммоль) і ендо-[2.2.1]-3-Амін (175мг, 0,877ммоль). Суміш охолоджують до 0°C на бані з льодом, і однією порцією додають НАТУ (333мг, 0,877ммоль). Реакційну суміш залишають нагріватись до кт і перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок розділяють між насиченим водним розчином K_2CO_3 і CHCl_3 . Водний шар екстрагують CHCl_3 (2х). Об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи 230мг твердої речовини. Рацемічну суміш розділяють за допомогою хроматографії використовуючи колонку Chiralcel OJ. Аміді перетворюють у їх фумарати як описано в Стадія 1б. (+)-енантіомер ($[\alpha]_D^{25}$ 31 (с 0,28, MeOH)) дає Приклад 1-d, і (-)-енантіомер ($[\alpha]_D^{25}$ -31 (с 0,30, MeOH)) дає Приклад 1-e. Для Прикладу 1-d: ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,94, 8,46, 8,14, 7,13, 6,71, 4,75-4,70, 3,86-3,79, 3,48-3,42, 3,28-3,21, 2,21-2,03.

Приклад 1(i-f)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід. Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 1(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 1(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 1 (iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

ржати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 1(v)

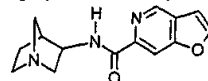
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Вихід конденсації 70%. ВРМС (БША) розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (MH^+) 272,1399, знайдено 272,1413.

Приклад 1(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-ил)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід-фумарат: Приклад 1(vi) одержують як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,9, 8,4, 8,1, 7,1, 6,7, 4,8-4,7, 3,8, 3,7-3,6, 3,5-3,3, 2,4, 2,2-2,0.

Приклад 2(i)

N-[(екзо-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід



3-Бромфуран (8,99мл, 100,0ммоль) розчиняють в ДМФА (8,5мл), охолоджують до 0°C, обробляють по краплям POCl_3 (9,79мл, 105,0ммоль), перемішують протягом 1г при кт і потім нагрівають при 80°C протягом 2г. Суміш охолоджують до кт, виливають на лід (1кг) і нейтралізують до pH9 твердим K_2CO_3 . Суміш перемішують протягом 1г, екстрагують Et_2O (3х500мл), сушать над K_2CO_3 і концентрують до темно-коричневого масла. Неочищений матеріал хроматографують на 600г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 6% EtOAc /гексан (4л), 8% EtOAc /гексан (2л), 10% EtOAc /гексан (1л), і в кінці 20% EtOAc /гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі одержуючи 14,22г (81%) 3-броN-2-фуральдегіду як жовте масло. МС (EI) m/z : 174(M^+).

3-БроN-2-фуральдегід (14,22г, 81,3ммоль) об'єднують з етиленгліколем (6,55мл, 117,4ммоль) і моногідратом пара-толуолсульфонової кислоти (772мг, 4,06ммоль) в бензолі (200мл) і кип'ятять з насадкою Діна-Старка протягом 5г. Додають ще етиленгліколь (1,64мл, 29,41ммоль) і бензол (150мл) і розчин нагрівають ще 2г. Суміш охолоджують до кт, обробляють насиченим NaHCO_3 і перемішують протягом 0,5г. Шари розділяють і органічні сушать над Na_2SO_4 і концентрують до коричневого масла (18,8г). Неочищений матеріал хроматографують на 700г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 15% EtOAc /гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі одержуючи 16,45г (92%) 2-(3-броN-2-фурил)-1,3-діоксоланц як жовто-оранжеве масло. МС (EI) m/z : 218 (M^+).

2-(3-БроN-2-фурил)-1,3-діоксолан (438мг, 2,0ммоль) розчиняють в Et_2O (5мл) в сухій колбі під азотом, охолоджують до -78°C, по краплям обробляють трет-бутиллітієм (2,59мл, 4,4ммоль) і перемішують протягом 1г. По краплям додають ДМФА (178мкл, 2,3ммоль) в Et_2O (2мл), суміш перемішують протягом 4г при -78°C, потім обробляють дигідратом щавлевої кислоти (504мг, 4,0ммоль) після чого водою (2мл). Охолоджувальну баню видаляють і суміш залишають нагріватись до кт протягом 1г. Суміш розводять водою (20мл) і EtOAc (20мл), шари розділяють і водний шар екстрагують EtOAc (1х20мл). Органічні сушать над

Na₂SO₄ і концентрують до жовтого масла. Неочищений матеріал хроматографують на 12г напованого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 15% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі одержуючи 228мг (68%) 2-(1,3-діоксолан-2-іл)-3-фуральдегіду як блідо-жовте масло. МС (EI) m/z: 168 (M⁺).

2-(1,3-Діоксолан-2-іл)-3-фуральдегід (2,91г, 17,31ммоль) об'єднують з мурашиною кислотою (17мл, 451ммоль) і водою (4,25мл) і перемішують при кт протягом 18г. Суміш повільно переносять в розчин NaHCO₃ (45г, 541ммоль) у воді (600мл), потім перемішують протягом 0,5г. Додають EtOAc (200мл), шари розділяють і водний шар екстрагують EtOAc (2×200мл). Об'єднані органічні розчини сушать над Na₂SO₄ і концентрують до жовтого масла (3,28г). Неочищений матеріал хроматографують на 90г напованого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 20% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують одержуючи 2,45г фуран-2,3-дикарбальдегід трохи забруднений диформіатом етиленгліколю як жовте масло. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,00 (д, J=2Гц, 1H), 7,67 (д, J=2Гц, 1H), 10,07 (с, 1H), 10,49 (с, 1H) м.ч..

Метил (ацетиламіно)(диметоксифосфорил)ацетат (2,34г, 9,8ммоль) розчиняють в CHCl₃ (40мл), обробляють DBU (1,46мл, 9,8ммоль), перемішують протягом 5хв. потім По краплям додають до 0°C розчину фуран-2,3-дикарбальдегід (1,65г, 8,9ммоль) в CHCl₃ (80мл). Суміш перемішують протягом 2,5г доки не нагріється охолоджувальна баня, потім 5,5г при кт і на кінець 24г при 50°C. Суміш концентрують у вакуумі до жовтої маслянисто-твердої речовини (6,66г). Неочищений матеріал хроматографують на стандартно напованих у вигляді суспензії 100г силікагелю, використовуючи в якості елюенту 65% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі одержуючи 1,30г (82%) метил фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксилату як жовту тверду речовину. МС (EI) m/z: 177 (M⁺).

Метил фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксилат (1,55г, 8,74ммоль) розчиняють в MeOH (30мл) і H₂O (15мл), обробляють 3N NaOH (6,4мл) і перемішують при кт протягом 7г. Суміш концентрують до суха, розчиняють в H₂O (10мл) і підкислюють до pH2 концентрованою HCl. Розчин концентрують до суха, суспендують в маленькій кількості води (7мл) і одержану тверду речовину збирають фільтруванням (лот А). Фільтрат концентрують, розтирають з водою (3мл) і одержану тверду речовину збирають фільтруванням (лот Б). Фільтрат з лоту Б концентрують і використовують без наступного очищення як кислотно/сольову суміш (лот В). Обидва лоти А і Б сушать у вакуумній печі при 50°C протягом 18г одержуючи 690мг (48%) для лоту А і 591мг (42%) для лоту Б фууро[3,2-с]піридин-6-карбонової кислоти як жовті тверді речовини. МС (CI) m/z: 164 (M+H⁺).

Приклади 2(i), 2(i-a), 2(ii), 2(iii), 2(iv), і 2(vi) можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут, роблячи некритичні зміни.

Приклад 2(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-

ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 2(i)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 2(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 2(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 2(v)

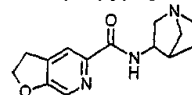
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід: Вихід для конденсування 94%. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 9,30, 8,75-8,80, 8,35-8,45, 7,35-7,45, 4,65-4,80, 3,25-3,80, 2,85-2,95, 2,30-2,45, 2,10-2,25, 1,95-2,10.

Приклад 2(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-ил)фууро[3,2-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 3(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2,3-дигідрофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід



Оксалілхлорид (3,1мл, 35ммоль) розчиняють в 200мл CH₂Cl₂ в висушеній колбі під N₂. Колбу поміщають на баню сухий лід/ацетон з -78°C, по краплям додають ДМСО (4,95мл, 70ммоль) в 10мл CH₂Cl₂ і суміш перемішують протягом 20хв. Додають (7-Хлорфууро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол (C4) (5,5г, 30ммоль) в 10мл CH₂Cl₂ і реакцію перемішують 30хв. при -78°C Потім додають TEA (21,3мл, 153ммоль). Реакцію перемішують 30хв. на бані сухий лід/ацетон, баню сухий лід/ацетон замінюють на бані з льодом і реакцію перемішують 1г і промивають 100мл 1:1 насиченим NaCl/NaHCO₃. Органічний шар сушать над безводним K₂CO₃, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи 7-хлорфууро[2,3-с]піридин-5-карбальдегід (C6) як блідо-жовту тверду речовину (97% вихід). МС (EI) для C₈H₄ClNO₂ m/z: 181 (M⁺).

C6 (3,0г, 16,5ммоль) розчиняють в 40мл ДМСО. Додають K₂HPO₄ (561мг, 4,1ммоль) в 6,5мл H₂O і потім додають NaClO₂ (2,6г, 23,1ммоль) в 24мл H₂O, і реакцію перемішують протягом ночі при кт. Реакцію розводять 200мл H₂O, pH доводять до 9 використовуючи 2N NaOH, і альдегід, що залишився, екстрагують в 3x50мл етер. pH водного шару доводять до 3 використовуючи 10% водну HCl і екстрагують 4x50мл EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі до білої твердої речовини. Тверду речовину промивають етером і сушать одержуючи 7-хлорфууро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C7) (55% вихід). МС (CI) для C₈H₄ClNO₃, m/z: 198 (M+H⁺).

C7 (980мг, 4,98ммоль) розчиняють в 75мл MeOH, що містить 500мг 20% гідроксиду паладію на вугіллі в 250мл пляшці Парра. Реакційну суміш гідрують при 20псі протягом 24г. Каталізатором видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують у вакуумі до білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняють в MeOH і завантажують на 20мл Dowex 50W-X2 іонообмінної смоли (гідрофо-

рма), яку промивали MeOH. Колонку елюють 50мл MeOH після чого 150мл 5% TEA в MeOH одержуючи 2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C8) (74% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_8H_7NO_3 + H$: 166,0504, знайдено 166,0498 (M+H).

Приклад 3(i-a) можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут використовуючи C8.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 3(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 3(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 3(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 3(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 3(v)

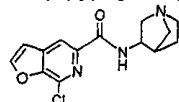
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 3(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-т)-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 4(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід



Приклад 4(i) можна одержати шляхом конденсування або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з 7-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоною кислотою (C7).

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 4(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 4(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-7-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 4(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-7-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 4(iv)

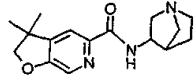
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-7-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 4(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-7-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 5(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід



2-Хлор-6-(гідроксиметил)-4-йод-3-піридинол (C2) (6,3г, 22ммоль) розчиняють в 30мл ДМФА в сухій колбі під N_2 . Колбу поміщають на баню з

льодом, і додають 60% гідрид натрію і мінеральному маслі (880мг, 22ммоль). Реакцію перемішують 30хв. тримаючи колбі на бані з льодом. Баню з льодом видаляють на 30хв. і потім колбу поміщають в баню з льодом для охолодження реакції. Додають 3-Бром-2-метилпропен (23,1ммоль), і реакцію перемішують протягом ночі при кт. Реакцію розводять 150мл EtOAc і промивають 4x50мл 50% насиченим 1:1 NaCl/NaHCO₃. Органічний шар сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують і потім концентрують у вакуумі до білого масла, яке кристалізують з гексанів одержуючи (6-хлор-4-йод-5-[2-метил-2-пропеніл]окси]-2-піридиніл)метанол (C19) (86% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_{10}H_{11}C_{11}NO_2 + H$: 339,9603, знайдено 339,9604 (M+H).

C19 (6,3г, 18,9ммоль), форміат натрію (1,49г, 21,8ммоль), TEA (8мл, 57,2ммоль), ацетат паладію (202мг, 0,9ммоль) і тетра(н-бутил)хлорид амонію (5,25г, 18,9ммоль) додають до 30мл ДМФА в сухій колбі під N_2 . Реакцію нагрівають при 60°C протягом 5г, виливають в 150мл EtOAc і промивають 4x50мл 50% насиченого 1:1 NaCl/NaHCO₃. Органічний шар сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі до білого масла. Неочищений матеріал хроматографують на 40г силікагелю (Biotage), використовуючи в якості елюенту 30% EtOAc/гексан одержуючи (7-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол (C20) (54% вихід). МС (EI) для $C_{10}H_{12}ClNO_2$, m/z: 213(M)⁺.

C20 (2,11г, 9,9ммоль) і 600мг 10% Pd/C катализатору поміщають в 30мл EtOH в 250мл пляшці Парра. Потім додають 2N NaOH (5мл, 10ммоль) і суміш гідрують при 20псі протягом 2,5г. Катализатор видаляють фільтруванням, і фільтрат концентрують у вакуумі до водного залишку. До залишку додають насичений NaHCO₃ (20мл) і екстрагують 4x20мл CH₂Cl₂. Об'єднаний органічний шар сушать над безводним K₂CO₃, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи (3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол (C21) (92% вихід). МС (EI) для $C_{10}H_{13}NO_2$, m/z: 179 (M)⁺.

Оксалілхлорид (869мкл, 9,9ммоль) розчиняють в 50мл CH₂Cl₂ в сухій колбі під N_2 . Колбу поміщають на баню сухий лід/ацетон при -78°C, по краплям додають ДМСО (1,41мл, 19,8ммоль) в 5мл CH₂Cl₂ і суміш перемішують протягом 20хв. Потім додають C21 (1,53г, 8,5ммоль) в 5мл CH₂Cl₂ і реакцію перемішують 30хв. при -78°C. Додають TEA (5,9мл, 42,5ммоль) і реакцію перемішують 20хв. при -78°C. Баню сухий лід/ацетон видаляють, реакцію перемішують 1г, і реакцію промивають 25мл насиченого NaHCO₃. Органічний шар сушать над безводним K₂CO₃, фільтрують і потім концентрують у вакуумі до оранжевої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 40г силікагелю (Biotage) використовуючи в якості елюенту 25% EtOAc/гексан одержуючи 3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбальдерід (C22) (92% вихід). МС (EI) для $C_{10}H_{11}NO_2$, m/z: 177(M)⁺.

C22 (1,35г, 7,62ммоль) розчиняють в 40мл ТГФ, 20мл т-бутанолу і 20мл H₂O. Додають K₂HPO₄ (3,11г, 22,9ммоль) і NaClO₂ (2,58г, 22,9ммоль) і реакцію перемішують протягом тижня

при кт. Реакцію концентрують у вакуумі до залишку. Залишок розділяють між 20мл води і CH_2Cl_2 (2×50мл). Об'єднаний органічний шар сушать над безводним Na_2SO_4 , фільтрують і потім концентрують у вакуумі одержуючи неочищений 3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C23) (99% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3 + \text{H}^+$: 194,0817, знайдено 194,0808 (M+H).

Приклад 5(i) можна одержати конденсуванням C23 або екзо-[2.2.1]-3-Аміну або ендо-[2.2.1]-3-Аміну використовуючи методику конденсування описану тут.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 5(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 5(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 5(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 5(iv)

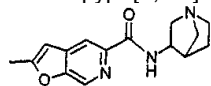
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 5(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 6(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід



2-Хлор-6-(гідроксиметил)-4-йод-3-піридинол (C2) (4,6г, 16ммоль), пропаргілтриметилсилан (2г, 17,8ммоль), біс(трифенілфосфін)паладію дихлорид (156мг, 0,21ммоль), йодид міді (122мг, 0,64ммоль) і піперидин (3,52мл, 26,6ммоль) додають до 25мл ДМФА в сухій колбі під N_2 . Суміш нагрівають при 45°C протягом 7г, перемішують протягом ночі при кт і розводять 150мл EtOAc. Суміш промивають 4×50мл 50% насиченим 1:1 $\text{NaCl}/\text{NaHCO}_3$. Органічний шар сушать над безводним Na_2SO_4 , фільтрують і потім концентрують у вакуумі до бурштинового масла. Неочищений матеріал хроматографують на 40г силікагелю (230-400меш) використовуючи в якості елюенту 35% EtOAc/гексан одержуючи (7-хлор-2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол (C24) (44% вихід). МС (CI) для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_2$, m/z: 198 (M+H).

C24 (2,0г, 10,8ммоль) додають до 500мг 10% Pd/C каталізатору в 25мл EtOH в 250мл пляшці Парра. Додають 2N NaOH (6мл, 12ммоль) і реакцію гідрують при 20псі протягом 6г. Каталізатор видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують у вакуумі до водного залишку. Залишок розділяють між 50мл 50% насиченого NaCl і 30мл CH_2Cl_2 . Органічний шар сушать над безводним K_2CO_3 , фільтрують і потім концентрують у вакуумі одержуючи (2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-

іл)метанол (C25) (77% вихід). МС (CI) для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$, m/z: 164(M+H).

Оксалілхлорид (784мкл, 8,9ммоль) розчиняють в 25мл CH_2Cl_2 в сухій колбі під N_2 . Колбу поміщають на баню сухий лід/ацетон при -78°C і додають ДМСО (1,26мл, 17,8ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 . Суміш перемішують протягом 20хв. і додають C25 (1,53г, 8,5ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 . Реакцію перемішують 1г, додають TEA (5,9мл, 42,5ммоль) і реакцію перемішують 30хв. при -78°C. Колбу поміщають на баню з льодом, і реакцію перемішують 1г. Реакцію промивають 50мл насиченого NaHCO_3 . Органічний шар сушать над безводним K_2CO_3 , фільтрують і потім концентрують у вакуумі до жовтувато-коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 40г силікагелю (Biotage) використовуючи в якості елюенту 25% EtOAc/гексан одержуючи 2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбальдегід (C26) (99% вихід). МС (EI) для $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$, m/z: 161 (M)⁺.

C26 (1,15г, 7,1ммоль) розчиняють в 40мл ТГФ, 20мл т-бутанолу і 20мл H_2O . Додають 2-Метил-2-бутен (6,5мл, 57,4ммоль) і потім додають KH_2PO_4 (3,11г, 22,9ммоль) і NaClO_2 (2,58г, 22,9ммоль). Реакцію перемішують 6г при кт. Реакцію концентрують у вакуумі. До залишку додають воду (20мл), утворюється білий осад. Білу тверду речовину збирають, промивають водою і потім етером, і висушують одержуючи 2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C27) (70% вихід). МС (EI) для $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$, m/z: 177 (M)⁺.

Приклад 6(i) можна одержати шляхом конденсування або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C27.

Приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 6(1-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 6(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 6(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 6(iv)

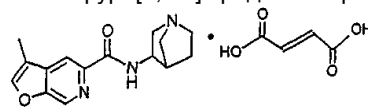
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 6(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 7(i)

Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід-фумарат:



2-Хлор-6-(гідроксиметил)-4-йод-3-піридинол (C2) (7,14г, 25,0ммоль) розчиняють в ДМФА (50мл) в сухій колбі під N_2 , додають гідрід натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) (1,0г, 25,0ммоль) і реакцію перемішують протягом 1г при кт. Додають алілбромід (2,38мл, 27,5ммоль) і реакційну суміш перемішують 48г при кт. Суміш розводять EtOAc (50мл) і промивають 4×25мл 50% насичено-

го розчину 1:1 NaCl/NaHCO₃. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі до білої твердої речовини. Тверду речовину промивають гексаном і сушать одержуючи 3-(алілокси)-2-хлор-6-(гидроксиметил)-4-йодпіридин (C50) як білу тверду речовину (68% вихід). МС (EI) для C₉H₉Cl/NO₂, m/z: 325 (M)⁺.

C50 (5,51г, 16,9ммоль) суспендують в бензолі (30мл) в сухій колбі під N₂. Додають азо(біс)ізобутирилнітрил (289мг, 1,8ммоль), суміш швидко нагрівають до кипіння і додають трибутилоловагідрид (4,91мл, 18,2ммоль) в бензолі (10мл). Розчин кип'ятять протягом 1,5г, залишають охолоджуватись кт і концентрують у вакуумі, одержаний залишок хроматографують на 125г напаякованого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту градієнт EtOAc/гексан (20%-60%) одержуючи (7-хлор-3-метил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол (C51) як білу тверду речовину (89% вихід). МС (EI) для C₉H₁₀ClNO₂+H, m/z: 200,1 (M+H).

C51 (3,00г, 15,0ммоль) додають до 20% гідроксиду паладію на вугіллі (800мг) і 2N NaOH (9,2мл, 18,2ммоль) в пляшці Парра. Суміш гідрують при 20псі протягом 3г, фільтрують крізь Целіт і концентрують у вакуумі до залишку. Одержаний залишок розділяють між H₂O (50мл) і CH₂Cl₂ (4×30мл). Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують, і концентрують до безбарвного масла, яка твердіє при стоянні даючи 2,50г (більше ніж 100% вихід) (3-метил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанолу (C52) як булу кристалічну речовину. МС (EI) для C₉H₁₁NO₂, m/z: 165 (M)⁺.

C52 (2,48г, 15,03ммоль) розчиняють в піридині (15мл), додають оцтовий ангідрид (4,18мл, 45,09ммоль) і перемішують протягом 16г при кт під N₂. Реакцію концентрують у вакуумі і залишок розводять EtOAc (75мл), промивають 50% насиченим NaHCO₃ (4×30мл) і сушать над MgSO₄. Органічний шар фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи (3-метил-2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метилацетат (C53) як безбарвне масло (92% вихід). МС (EI) для C₁₁H₁₃NO₃, m/z: 207 (M)⁺.

C53 (2,85г, 13,8ммоль) розчиняють в діоксані (100мл), додають 2,3,5,6-тетрахлорбензохінон (3,72г, 15,1ммоль) і реакцію нагрівають при кип'ятінні протягом 17г. Реакцію концентрують у вакуумі. Одержану коричневу тверду речовину промивають 1:1 EtOAc/етер (50мл) і нерозчинний матеріал відфільтровують. Фільтрат концентрують до коричневої твердої речовини, розчиняють в МЕОН (50мл), обробляють 2N NaOH (16мл, 32ммоль) і перемішують при кт протягом 1г. Суміш концентрують до суха, розчиняють в 1N NaOH (75мл) і екстрагують CH₂Cl₂ (4×50мл). Об'єднаний органічний шар сушать над K₂CO₃, фільтрують і концентрують до білої твердої речовини (2,0г). Неочищений матеріал адсорбують на силікагелі (4г) і хроматографують на стандартній 40г колонці Biotage, використовуючи, в якості елюенту 90% EtOAc/гексан, одержуючи (3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол (C54) як білу тверду речовину (84% вихід). МС (EI) для C₉HgNO₂, m/z:163(M)⁺.

Оксалілхлорид (1,16мл, 13,2ммоль) додають до CH₂Cl₂ (30мл) в сухій колбі під N₂ і на бані сухий

лід/ацетон при -78°C Повільно додають ДМСО (18,80мл, 26,5ммоль). Розчин перемішують протягом 20хв. і додають C54 (1,88г, 11,5ммоль). Суміш перемішують протягом 1г при -78°C, потім 30хв. при 0-5°C Матеріал промивають насиченим NaHCO₃ (75мл), сушать над K₂CO₃, фільтрують і концентрують у вакуумі до жовтої твердої речовини (3,23г). Неочищений матеріал адсорбують на силікагелі (6г) і хроматографують на стандартній 40г колонці Biotage, використовуючи в якості елюенту 25% EtOAc/гексан, одержуючи 3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбальдегід (C55) як білу тверду речовину (72% вихід). МС (EI) для C₉H₇NO₂, m/z: 161 (M)⁺.

C55 (1,33г, 8,28ммоль) розчиняють в ТГФ (50мл), трет-бутанолі (25мл) і H₂O (25мл), під N₂, і додають NaClO₂ (2,81г, 24,84ммоль) і KH₂PO₄ (2,25г, 16,56ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кт, концентрують до суха, розчиняють в 50% насиченому розсолі (60мл) і екстрагують етером (3×). ТШХ екстрактів вказує на присутність кислоти, також як і альдегіду, тому органічний і водний шари об'єднують і підлогувають до pH10 використовуючи NH₄OH. Шари розділяють і залишковий альдегід екстрагують додаючи етер. Водний шар підкислюють до pH3 концентрованою HCl, потім екстрагують CH₂Cl₂ (4×). Велика кількість кислоти залишається у водному шарі, тому водний шар концентрують до суха. Тверду речовину розтирають з CHCl₃ (4×) і потім 10% MeOH/CH₂Cl₂ (4×) екстрагують більшу частину кислоти в надосадкову рідину. Об'єднаний органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують до жовто-коричневої твердої речовини (1,69г, більше ніж 100% вихід). Тверду речовину розводять CHCl₃ і нагрівають при кип'ятінні протягом 3г. Нагрівання припиняють, залишають трохи охолонути, потім фільтрують. Фільтрат концентрують до жовто-коричневої твердої речовини (1,02г). Тверду речовину розтирають з етером, фільтрують і сушать одержуючи 3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C56) як світло-жовто-коричневу тверду речовину (51% вихід). МС (CI) для C₉H₇NO₃, m/z: 178 (M+H).

Приклад 7(i) одержують шляхом конденсування екзо-(4S)-[2.2.1]-3-Аміну з C56, з наступним утворенням фумаратної солі, як показано на Стадіях 1a і 1b, відповідно, одержуючи Приклад 7(i) з 77% виходом. МС для C₁₅H₁₈N₃O₂ (EI) m/e 272 (M+H).

Приклад 7(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут.

Приклад 7(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут.

Приклад 7(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут.

Приклад 7(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут.

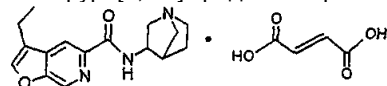
Приклад 7(v)

Екзо-N-[1-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксаміду дигідроклорид

Суміш екзо-[3.2.1]-Аміну (0,199г, 1,00ммоль), C56 (0,177г, 1,00ммоль), ТГФ (15мл), DIEA (0,53мл, 3,02ммоль) і ДМФА (4мл) охолоджують на бані з льодом і обробляють НАТУ (0,380г, 1,00ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури і випарюють. Залишок розводять CHCl_3 і промивають водним NaOH (1N). Органічний шар висушують (MgSO_4), фільтрують, випарюють і одержане масло очищають за допомогою колонкової флеш хроматографії (1:7:90; конц. NH_4OH - MeOH - CHCl_3). Одержують біс-гідроклоридну сіль і розтирають її з 2-пропанол/ацетон одержуючи бажаний продукт (0,110г, 30%). МС для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ (EI) (M+H)⁺ m/z=286.

ПРИКЛАД 8(i)

Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід-фумарат



Виходячи з 1-хлор-2-бутену і 2-хлор-6-(гідроксиметил)-4-йод-3-піридинолу (C2), одержували відповідну 3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C60). ВРМС (БША) розрахована для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3 + \text{H}$: 192,0661, знайдено 192,0659 (M+H). Приклад 8 одержують шляхом конденсування екзо-4(S)-[2.2.1]-3-Аміну з C60 з наступним утворенням фумаратної солі як описано на Стадіях 1a і 1b, відповідно, одержуючи Приклад 8(i) з 87% виходом. МС для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ (EI) t/e 286 (M+H).

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 8(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 8(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 8(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 8(iv)

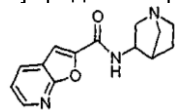
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 8(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 10(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фуоро[2,3-b]піридин-2-карбоксамід:



Етилгліколят (35,5мл, 375ммоль) повільно додають (приблизно 20 хвилин) до суспензії NaOH (15,8г, 394ммоль) в 1,2-диметоксиетані (400мл) під

N_2 в колбі на бані з льодом. Суміш залишають нагріватись до кт, перемішують протягом 30хв., і протягом 10 хвилин додають етил 2-хлорнікотинат (27,84г, 150ммоль) в 1,2-диметоксиетані (50мл). Реакцію нагрівають при 65°C протягом 15хв. на масляній бані. Суміш концентрують до суха, залишок розчиняють в H_2O (500мл), промивають гексаном (500мл), підкислюють до pH3 використовуючи 5% HCl і екстрагують CHCl_3 (4x400мл). Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують до жовтої твердої речовини. Тверду речовину суспендують в етері (200мл) і нагрівають на паровій бані концентруючи до об'єму 40мл. Матеріал залишають кристалізуватись протягом ночі, потім фільтрують одержуючи етил 3-гідроксифуро[2,3-b]піридин-2-карбоксилат (C40) як блідо-оранжеу тверду речовину (41% вихід). Додатковий матеріал одержують шляхом концентрування фільтрату. Перекристалізація в етері другий раз дає (C40) як блідо-жовту тверду речовину (7,3% вихід). МС (EI) для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$, m/z: 207 (M)⁺.

C40 (207мг, 1,0ммоль) додають до ТЕА (139мкл, 1,0ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) при кт і додають 2-[N,N-біс(трифторметилсульфоніл)аміно]-5-хлорпіридин (393мг, 1,0ммоль). Розчин перемішують протягом 1г при кт, розводять EtOAc (25мл) і промивають 50% насиченим розсолон (2x15мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують до жовтого масла, яке твердіє при стоянні. Неочищений матеріал адсорбують на силікагелі (1,2г) і хроматографують на 25г напакованого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 20% EtOAc /гексан, одержуючи етил 3-[[[(трифторметил)сульфоніл]окси]фуоро[2,3-b]піридин-2-карбоксилат (C41) як білу кристалічну речовину (98% вихід). Аналіз розрахована для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$: C, 38,94; H, 2,38; N, 4,13, знайдено: C, 38,84; H, 2,29; N, 4,11.

C41 (1,36г, 4,0ммоль) додають до 10% Pd/C каталізатору (68мг) і NaHCO_3 (336мг, 4,0ммоль) в EtOH (100мл)/ H_2O (5мл) в 250мл пляшці Парра. Суміш гідрують при 10псі протягом 5г, фільтрують і концентрують до залишку. Залишок розділяють між 50% насиченим NaHCO_3 (80мл) і EtOAc (80мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, і концентрують у вакуумі до безбарвного масла, яке твердіє при стоянні (793мг). Неочищений матеріал хроматографують на 40г напакованого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 25% EtOAc /гексан, одержуючи етил фуоро[2,3-b]піридин-2-карбоксилат (C42) як білу тверду речовину (90% вихід). МС (EI) для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$, m/z: 191 (M)⁺.

C42 (758мг, 3,96ммоль) розчиняють в MeOH (20мл) і додають моногідрат гідроксиду літію (366мг, 8,7ммоль) в 6мл H_2O під N_2 . Реакцію перемішують при кт протягом 2г, концентрують майже досуха, розводять H_2O (5мл) і підкислюють до pH3 10% HCl . Одержану тверду речовину збирають фільтруванням, промивають ще водою і сушать одержуючи фуоро[2,3-b]піридин-2-карбонову кислоту (C43) як білу тверду речовину (97% вихід). МС (EI) для $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3$, m/z: 163 (M)⁺.

Приклад 10(i) можна одержати шляхом конденсування або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C43.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 10(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)фууро[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

Приклад 10(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)фууро[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

Приклад 10(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)фууро[2,3-b]тридин-2-карбоксамід

Приклад 10(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)фууро[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

Приклад 10(v)

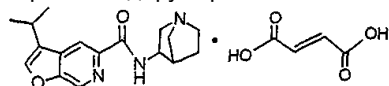
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)фууро[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

Приклад 10(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)фууро[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

Приклад 11(i)

Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід·фумарат



Використовуючи спосіб, що застосовувався для одержання кислоти прикладу 7(i) з некритичними змінами одержують 3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту

(C70) виходячи з 1-хлор-3-метил-2-бутену і 2-хлор-6-(гідроксиметил)-4-йод-3-піридинолу (C2). ВРМС (БША) розрахована для $C_{11}H_{11}NO_3 + H$: 206,0817, знайдено 206,0817 (M+H)⁺.

Приклад 11 (i) одержують шляхом конденсування екзо-(4S)-[2.2.1]-3-Аміну з C70, з наступним утворенням фумаратної солі як показано на Стадіях 1a і 1b, відповідно, одержуючи Приклад 11(i) з 89% виходом. МС для $C_{17}H_{22}N_3O_2$ (ЕІ) m/e: 300 (M+H).

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 11 (i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 11 (ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід.

Приклад 11(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 11 (iv)

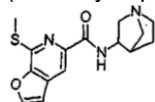
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-3-карбоксамід

Приклад 11 (v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-ізопропілфууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 12(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-(метилсульфаніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід



Приклад 12(i) можна одержати шляхом дода-

вання Прикладу 4(i) (0,72ммоль) і тіометоксиду натрію (0,79ммоль) до ДМФА (3мл) і перемішування до зникнення Прикладу 4(i) на ТШХ. Реакційну суміш можна потім розвести MeOH і перенести на колонку з смолою AG 50W-X2 (гідрована форма), промивання MeOH і елюювання продукту приблизно 5% TEA/MeOH розчином на колонці з смолою AMBERJET 4400 OH. Неочищений матеріал можна надалі очистити за допомогою хроматографії на напакваному у вигляді суспензії силікагелі, використовуючи в якості елюенту приблизно 0,5% $NH_4OH/8\% MeOH/CH_2Cl_2$.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 12(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-7-(метилсульфаніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 12(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-7-(метилсульфаніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 12(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-7-(метилсульфаніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 12(iv)

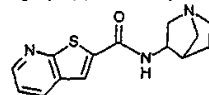
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-7-(метилсульфаніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 12(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-7-(метилсульфаніл)фууро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 13(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



ТГФ (200мл) в сухій колбі під N_2 охолоджують поміщаючи колбу на баню сухий лід/ацетон до -78°C. По краплям додають бутиллітій (125мл, 200ммоль), після чого по краплям додають йодбензол (11,19мл, 100ммоль) в ТГФ (10мл). Розчин залишають перемішуватись протягом 30хв. при -78°C Обережно по краплям додають діізопропіламін (0,70мл, 5ммоль) в ТГФ (3мл) і 2-хлорпіридин (9,46мл, 100ммоль) в ТГФ (30мл) і розчин перемішують протягом 1г при -40°C. По краплям додають формілпіперидин (11,1мл, 100ммоль) в ТГФ (25мл) і розчин перемішують протягом 1г при -40°C Реакцію гасять 40мл 6N HCl, розводять 250мл етеру і додають маленьку кількість тіосульфату натрію для видалення забарвлення йоду. Розчин нейтралізують насиченим $NaHCO_3$, фільтрують і екстрагують етером (3x150мл). Об'єднаний органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений матеріал хроматографують на 600г силікагелю напакваного у вигляді суспензії, використовуючи в якості елюенту 20% EtOAc/гексан, одержуючи 2-хлорнікотинальдегід (C90) як блідо-оранжеву тверду речовину (54% вихід). МС (ЕІ) для C_6H_4ClNO , m/z: 141 (M)⁺.

C90 (1,41г, 10,01ммоль) розчиняють в ДМФА (10мл) і H_2O (1мл) під N_2 . Порціями додають K_2CO_3

(1,56г, 11,27ммоль) і метил тіогліколят (1,00мл, 11,25ммоль). Реакцію перемішують при 35°C протягом 24г, гасять холодним H₂O (75мл) і поміщають на бані з льодом для збільшення осадження. Осад відокремлюють фільтруванням, одержуючи метил тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбоксилат (C101) як оранжевий порошок (40% вихід). МС (EI) для C₉H₇NO₂S, *m/z*: 193 (M)⁺.

C101 (0,700г, 3,63ммоль) розчиняють в MeOH (15мл) і 3мл H₂O. По краплям додають 2N NaOH (1,82мл, 3,63ммоль) і реакцію перемішують при кт протягом 24г. Реакцію концентрують у вакуумі і додають H₂O (40мл) до розчинення залишку. Одержаний розчин підкислюють до pH4 використовуючи концентровану HCl і осад відокремлюють фільтруванням, одержуючи тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбонову кислоту (C102) як білий порошок (85% вихід). МС (EI) для C₈H₅NO₂S, *m/z*: 179 (M)⁺.

Приклад 13(i) можна одержати шляхом конденсування або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C102.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 13(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбоксамід

Приклад 13(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбоксамід

Приклад 13(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбоксамід

Приклад 13(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбоксамід

Приклад 13(v)

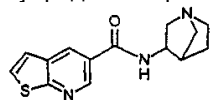
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбоксамід

Приклад 13(vi)

N-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-2-карбоксамід

Приклад 14(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбоксамід



2-Нітротієфен (33,76г, 261,4ммоль) суспендують в концентрованій HCl (175мл) і нагрівають при 50°C. Порціями додають хлорид олова (118,05г, 523,2ммоль), підтримуючи температуру реакції між 45-50°C на бані з льодом, яку видаляють після закінчення додавання. Розчин залишають повільно охолоджуватись до 30°C протягом години. Розчин потім охолоджують на бані з льодом і фільтрують. Залишок промивають концентрованою HCl (20мл), сушать в потоці повітря і промивають етером (50мл) одержуючи гексахлорстанатну сіль 2-амінотієфену як коричневу тверду речовину (26% вихід).

3,3-Диметил-2-формілпропіонілнітрил натрію (3,33г, 20,2ммоль) можна легко одержати за способом [описаним Bertz, S. H., et al., J. Org. Chem., 47, 2216-2217 (1982)]. 3,3-Диметил-2-формілпропіонілнітрил натрію розчиняють в MeOH

(40мл), і повільно по краплям до суміші додають концентровану HCl (4мл) і гексахлорстанатну сіль 2-амінотієфену (10,04г, 19,1ммоль) в MeOH (130мл). Після додавання, суміш кип'ятять на масляній бані (80°C) протягом 4г і потім додають MeOH (10мл) і концентровану HCl (10мл). Реакцію продовжують кип'ятити ще 20г. Розчин охолоджують до кт, і реакцію концентрують у вакуумі. Рожевий залишок розчиняють в H₂O (60мл) і суспензію фільтрують. Залишок розтирають і інтенсивно перемішують з 5% MeOH/CHCl₃ (105мл) нагріваючи до 55°C. Суміш охолоджують і фільтрують і органічний шар концентрують до зеленого масла. Нечистий матеріал хроматографують на 130г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 30% EtOAc/гексан одержуючи тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (C105) як блідо-жовту тверду речовину (24% вихід). ВРМС (БША) розрахована для C₈H₄N₂S+H: 161,0173, знайдено 161,0173 (M+H).

NaOH (0,138г, 3,45ммоль) додають до розчину C105 (0,503г, 3,14ммоль) в 70% EtOH/H₂O (12мл). Суміш кип'ятять при 100°C протягом 3г. Реакцію концентрують у вакуумі і залишок розчиняють в H₂O (8мл) і нейтралізують концентрованою HCl. Суспензію фільтрують і промивають етером. Початковий ЯМР виділеного матеріалу показує присутність карбоксамідного інтермедіату, тому матеріал суспендують в 1M NaOH (6мл) і перемішують протягом ночі. Додають воду (10мл), розчин екстрагують етером (3×10мл) і суміш нейтралізують концентрованою HCl. Суспензію фільтрують і промивають етером, одержуючи тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбонову кислоту (C106) як майже-білу тверду речовину (48% вихід). МС (EI) для C₈H₅NO₂S, *m/z*: 179 (M)⁺.

Приклад 14(i) можна одержати шляхом конденсування або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C106.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 14(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбоксамід

Приклад 14(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбоксамід

Приклад 14(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбоксамід

Приклад 14(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбоксамід

Приклад 14(v)

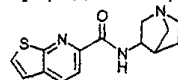
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбоксамід

Приклад 14(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-5-карбоксамід

Приклад 15(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбоксамід



2-Нітротієфен (12,9г, 99,9ммоль) розчиняють в

концентрованої HCl (200мл) і інтенсивно перемішують при 30°C . Повільно порціями додають гранульоване олово (25г, 210ммоль). Коли олово повністю розчиняється, по краплям додають хлорид цинку (6,1г, 44,7ммоль) в EtOH (70мл), суміш нагрівають до 85°C і додають малондіальдегід діетил ацеталь (24мл, 100ммоль) в EtOH (30мл). Розчин продовжують перемішувати при 85°C протягом 1г і гасять виливаючи на лід (100г). Суміш доводять до $\text{pH}10$ використовуючи NH_4OH , і одержану суспензію обережно фільтрують крізь Целіт протягом ночі. Розчин екстрагують CHCl_3 ($3 \times 300\text{мл}$), і об'єднаний органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують до коричневого масла. Неочищений матеріал хроматографують на 250г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 35% EtOAc /гексан одержуючи тієно[2,3-*b*]піридин (C110) як оранжеве масло (26% вихід). МС (EI) для $\text{C}_7\text{H}_5\text{NS}$, m/z : 135 (M)⁺.

C110 (3,47г, 25,7ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (12мл) і нагрівають при 85°C . По краплям додають 30% пероксид водню (9мл) і розчин залишають перемішуватись протягом ночі. Реакцію залишають охолоджуватись до кт і гасять параформальдегідом до негативної реакції на пероксид використовуючи крохально-йодний папір. Розчин розводять H_2O (100мл) і нейтралізують NaHCO_3 , потім повторно екстрагують CHCl_3 ($12 \times 80\text{мл}$, $6 \times 50\text{мл}$). Об'єднаний органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують до коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 70г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 3,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, одержуючи тієно[2,3-*b*]піридин-7-оксид (C111) як блідо-жовту тверду речовину (22% вихід). МС (EI) для $\text{C}_7\text{H}_5\text{NOS}$ m/z : 151 (M)⁺.

0,5М розчин C111 (5мл, 2,5ммоль) в CH_2Cl_2 розводять 8мл CH_2Cl_2 під N_2 . По краплям додають диметилкарбамоїлхлорид (0,27мл, 2,9ммоль), після чого додають триметилсилілціанід (0,388мл, 2,9ммоль) через шприц. Реакцію залишають перемішуватись протягом 9 днів і гасять 10% K_2CO_3 (10мл). Шари залишають розділятися, органічний шар відокремлюють і сушать над K_2CO_3 , фільтрують і концентрують до коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 25г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 35% EtOAc /гексан одержуючи тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (C112) як блідо-жовту тверду речовину (100% вихід). Аналіз розрахована для $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{S}$: С, 59,98; Н, 2,52; N, 17,49, знайдено: С, 59,91; Н, 2,57; N, 17,43.

NaOH (398мг, 9,95ммоль) додають порціями до розчину C112 (674мг, 4,2ммоль) в 70% $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20мл). Розчин кип'ятять при 100°C протягом 24г і реакцію концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в H_2O (15мл) і промивають етером ($3 \times 10\text{мл}$). Концентровану HCl використовують для доведення pH до 3,5, одержуючи залишок. Суспензію фільтрують, одержуючи тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбонову кислоту (C113) як білу тверду речовину (45% вихід). МС (EI) для $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$, m/z : 179(M)⁺.

Приклад 15(i) можна одержати шляхом кон-

денсування або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C113.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсування описаними тут:

Приклад 15(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбоксамід

Приклад 15(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбоксамід

Приклад 15(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбоксамід

Приклад 15(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбоксамід

Приклад 15(v)

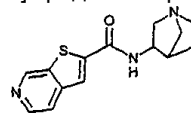
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбоксамід

Приклад 15(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбоксамід

Приклад 16(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-*c*]піридин-2-карбоксамід



ТГФ (200мл) охолоджують до -70°C в сухій колбі під N_2 і по краплям додають N-бутиллітій (24,4мл, 55,0ммоль). Реакцію поміщають на баню з льодом і по краплям додають DIA (7,71мл, 55,0ммоль) в ТГФ (20мл). Розчин знову охолоджують до -70°C і по краплям додають 3-хлорпіридин (4,75мл, 50,0ммоль) в ТГФ (20мл). Реакцію залишають перемішують протягом 4г при -70°C і додають етилформиат (4,44мл, 55,0ммоль) в ТГФ (20мл). Реакцію перемішують протягом ще 3г при -70°C і гасять H_2O (500мл). Шари залишають розділятися і водний шар екстрагують EtOAc ($3 \times 250\text{мл}$). Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують до темно-коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 250г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 50% EtOAc /гексан, одержуючи 3-хлорізонікотинальдегід (C120) як майже-білу тверду речовину (55% вихід). МС (EI) для $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}$, m/z : 141 (M)⁺.

C120 (2,12г, 14,9ммоль) розчиняють в ДМФА (75мл) з маленькою порцією H_2O (7,5мл). Порціями додають метилтіогліколят (1,67мл, 18,7ммоль) і K_2CO_3 (2,59г, 18,7ммоль) і суміш перемішують при 45°C протягом 24г. Реакцію гасять холодною H_2O (200мл) і екстрагують EtOAc ($3 \times 150\text{мл}$). Об'єднаний органічний шар промивають 50% розчином NaCl ($3 \times 150\text{мл}$), сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують до оранжевої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 40г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 50% EtOAc /гексан, одержуючи етил тієно[2,3-*c*]піридин-2-карбоксилат (C121) як блідо-жовту тверду речовину (22% вихід).

C121 (577мг, 2,99ммоль) об'єднують з 2М NaOH (1,5мл, 3,0ммоль) в MeOH (15мл) і H_2O

(1,5мл). Реакцію перемішують при кт протягом 24г. Реакцію концентрують у вакуумі і залишок розчиняють в H_2O (75мл). Концентровану HCl використовують для підкислення розчину до рН3. Суспензію фільтрують, промивають H_2O і етером і сушать одержуючи тієно[2,3-с]піридин-2-карбонову кислоту (C122) як майже-білу тверду речовину (38% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_8H_5NO_2S+H$: 180,0119, знайдено 180,0119 (M+H).

Приклад 16(i) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендो-[2.2.1]-3-Аміну з C122.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 16(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 16(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 16(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 16(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 16(v)

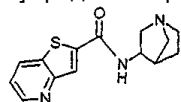
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 16(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 17(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксамід



3-Хлорпіридин (9,5мл. 99,9ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (35мл) і нагрівають при 98°C. По краплям додають 30% перексид водню (28мл) і реакцію перемішують протягом 5г при 98°C. Реакцію охолоджують і додають параформальдегід до одержання негативного тесту використовуючи крохмально-йодидний папір. Розчин концентрують у вакуумі і неочищену пасту хроматографують на 600г напакowanego у вигляді суспензії силікагелю використовуючи в якості елюенту 4л 2% $MeOH/CH_2Cl_2$, 2л 4% $MeOH/CH_2Cl_2$ і в кінці 1л 10% $MeOH/CH_2Cl_2$ одержуючи 3-хлорпіридин 1-оксид (C125) як біле масло (100% вихід).

2М розчин C125 (10мл, 20ммоль) об'єднують з ще 90мл CH_2Cl_2 . По краплям додають диметилкарбамоїлхлорид (2,03мл, 22,0ммоль), після чого додають триметилсилілціанід (2,93мл, 22,0ммоль) через шприць. Реакцію перемішують при кт протягом 10 днів і гасять 10% K_2CO_3 (100мл). Шари залишають розділятися і органічний шар сушать над K_2CO_3 , фільтрують і концентрують до оранжевої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 160г напакowanego у вигляді суспензії силікагелю використовуючи в якості елюенту 40% $EtOAc$ /гексан одержуючи 3-хлорпіридин-2-карбонітрил (C126) як білу тверду речовину (59% вихід). МС (EI) для $C_6H_3ClN_2$, m/z: 138 (M)⁺.

C126 (1,01г, 7,29ммоль) і K_2CO_3 (1,10г, 7,96ммоль) додають до ДМФА (10мл) і H_2O (1мл). По краплям додають метил тіогліколят (0,709мл, 7,93ммоль) і розчин нагрівають до 40°C і перемішують протягом 3 г. Реакцію гасять холодною H_2O (70мл) і поміщають на лід одержуючи осад. Суспензію фільтрують і залишок розчиняють в $CHCl_3$. Цей органічний розчин сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують, одержуючи метил 3-амінотієно[3,2-б]піридин-2-карбоксилат (C127) як жовту тверду речовину (84% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_9H_8N_2O_2S+H$: 209,0385, знайдено 209,0383 (M+H).

C127 (0,919г, 4,42ммоль) розчиняють в 50% гіпофосфорній кислоті (35мл) і охолоджують на бані з льодом. Нітрит натрію (0,61г, 8,84ммоль) розчиняють в мінімальній кількості H_2O і по краплям додають до одержаного раніше розчину, і реакцію перемішують протягом 3г на бані з льодом. 3М $NaOH$ використовують для доведення рН до 7,9, і розчин екстрагують $EtOAc$ (3×100мл). Об'єднаний органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують одержуючи метил тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксилат (C128) як жовту тверду речовину (44% вихід). МС (EI) для $C_9H_7NO_2S$, m/z: 193 (M)⁺.

2М $NaOH$ (0,8мл, 1,6ммоль) і C128 (300мг, 1,55ммоль) додають до $MeOH$ (8мл) і H_2O (1мл) і перемішують протягом 24г. Реакцію концентрують у вакуумі і залишок розчиняють в H_2O (5мл). 5% HCl використовують для доведення рН до 3,5, одержуючи осад. Суспензію фільтрують і промивають етером, одержуючи тієно[3,2-б]піридин-2-карбонову кислоту (C129) як коричневу тверду речовину (67% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_8H_5NO_2S+H$: 180,0119, знайдено 180,0121 (M+H).

Приклад 17(i) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C129.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 17(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксамід

Приклад 17(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксамід

Приклад 17(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксамід

Приклад 17(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксамід

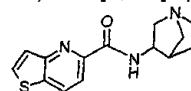
Приклад 17(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксамід

Приклад 17(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-ил)тієно[3,2-б]піридин-2-карбоксамід

Приклад 18(i) N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-б]піридин-5-карбоксамід



Приклад 18(i) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з комерційно доступною тієно[3,2-b]піридин-5-карбоною кислотою.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 18(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гелт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід

Приклад 18(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід

Приклад 18(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід

Приклад 18(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід

Приклад 18(v)

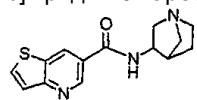
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід

Приклад 18(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[3,2-b]піридин-5-карбоксамід

Приклад 19(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід



Метил 3-амініотієно-2-карбоксилат (1,52г, 9,68ммоль) розчиняють в 2М NaOH (10мл, 20ммоль) і кип'ятять на 115°C масляній бані протягом 30хв. Суміш охолоджують до кт, поміщають на баню з льодом, і обережно підкислюють концентрованою HCl. Суспензію фільтрують і промивають H₂O (25мл). Залишок потім розчиняють в ацетоні (50мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують до густої пасти. Неочищений матеріал розчиняють в 1-пропанолі (25мл) і порціями додають щавлеву кислоту (0,90г, 10,0ммоль). Суміш нагрівають при 38°C протягом 45хв., охолоджують до кт і розводять етером. Осад відокремлюють фільтруванням і промивають етером, одержуючи 3-амініотієнофу оксалат (С135) як пухку білу тверду речовину (70% вихід). ВРМС (БША) розрахована для C₄H₅NS+H: 100,0221, знайдено 100,0229 (M+H).

3,3-Диметил-2-формілпропіонітрил натрію (5,38г, 32,6ммоль) розчиняють в MeOH (60мл) з концентрованою HCl (6мл). С135 (6,16г, 32,6ммоль) суспендують в MeOH (200мл) і по краплям додають до кислого розчину. Суміш кип'ятять при 80°C протягом 5г і додають ще 20мл концентрованої HCl і 20мл H₂O; суміш продовжують кип'ятити ще 12г. Суміш концентрують у вакуумі і залишок розводять холодною H₂O (100мл). Одержаний осад відфільтровують і сушать, одержуючи тієно[3,2-b]піридин-6-карбонітрил (С136) як коричневу тверду речовину (44% вихід). ВРМС (БША) розрахована для C₈H₄N₂S+H: 161,0173, знайдено 161,0170 (M+H).

С136 (1,99г, 12,5ммоль) розчиняють в 70% EtOH/H₂O (20мл) і порціями додають NaOH (0,52г, 13,0ммоль). Суміш нагрівають при 100°C протягом 15г і потім залишають охолоджуватись до кт. Су-

міш концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в холодній H₂O (30мл) і розчин промивають етером (3×10мл). pH доводять до 3,5 концентрованою HCl до осадження бажаного продукту, що видаляють фільтруванням одержуючи тієно[3,2-b]піридин-6-карбонову кислоту (С137) як жовтувату-коричневу тверду речовину (77% вихід). ВРМС (БША) розрахована для C₈H₅NO₂S+H: 180,0119, знайдено 180,0118 (M+H).

Приклад 19(i) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або енао-[2.2.1]-3-Аміну з С137.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 19(i)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід

Приклад 19(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід

Приклад 19(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід

Приклад 19(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід

Приклад 19(v)

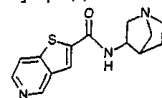
N-((3R,5H)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід

Приклад 19(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[3,2-b]піридин-6-карбоксамід

Приклад 20(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-c]піридин-2-карбоксамід



4-Хлорпіридину гідрохлорид (15г, 99,9ммоль) перетворюють у вільну основу перемішуючи в 1000мл 1:1 насиченого розчину NaHCO₃/етер протягом 1 г. Шари залишають розділятися, водний шар екстрагують етером (2×175мл), і об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують до масла. ТГФ (300мл) охолоджують до -70°C в сухій колбі. По краплям додають N-бутиллітій (105,1мл, 168,2ммоль) і суміш поміщають на баню з льодом. По краплям додають діізопропіламін (23,6мл, 168,4ммоль) в ТГФ (50мл), жовтий розчин перемішують протягом 30хв. і реакцію охолоджують до -70°C. Вільний 4-хлорпіридин, у вигляді масла, (9,55г, 84,1ммоль) розчиняють в ТГФ (50мл) і по краплям додають до охолодженого жовтого розчину, що перетворюється на темно-червоний після додавання. Реакцію перемішують при -70°C протягом 2г. Потім по краплям до темного розчину при -70°C додають етилформіат (13,6мл, 168,3ммоль) в ТГФ (25мл). Через 2 години, реакцію нагрівають до -10°C і гасять водою (450мл). Шари залишають розділятися і водний шар екстрагують етером (3×200мл). Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі до масла. Неочищений матеріал хроматографують на 320г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, вико-

ристовуючи в якості елюенту 30% EtOAc/гексан, одержуючи 4-хлорпіридин-3-карбоксальдегід (C140) як оранжеве масло, яке твердіє у вакуумі у оранжеву тверду речовину (21% вихід).

C140 (2,53г, 17,9ммоль) розчиняють в ДМФА (20мл) і H₂O (2мл). Порціями додають K₂CO₃ (2,97г, 21,5ммоль) і метил тіогліколят (1,92мл, 21,5ммоль). Реакцію перемішують при 45°C протягом 24г, потім гасять холодною H₂O (100мл) і колбу поміщають на лід для утворення осаду. Осад відокремлюють фільтруванням і сушать, одержуючи метил тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилат (C141) як білу тверду речовину (92% вихід). МС (EI) для C₉H₇NO₂S, m/z: 193 (M)⁺.

C141 (2,65г, 13,7ммоль) розчиняють в MeOH (70мл) і H₂O (5мл). По краплям додають 2N NaOH (6,86мл, 13,7ммоль) і реакцію перемішують при кт протягом 24г. Реакцію концентрують у вакуумі і додають H₂O (150мл) до розчинення залишку. Одержаний розчин солі підкислюють до pH3,5 використовуючи концентровану HCl і осад відокремлюють фільтруванням і сушать, одержуючи тієно[3,2-с]піридин-2-карбонову кислоту (C142) як білий порошок (57% вихід). ВРМС (БША) розрахована для C₈H₅NO₂S+H: 180,0119, знайдено 180,0124 (M+H).

Приклад 20(ii) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C142.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 20(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 20(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 20(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 20(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 20(v)

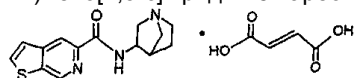
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 20(vi)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 21 (i)

Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід-фумарат:



Моногідрат гліоксалевої кислоти (20,3г, 221ммоль) і бензилкарбамат (30,6г, 202ммоль) додають до етеру (200мл). Розчин залишають перемішують протягом 24г при кт. Одержаний густий осад фільтрують і залишок промивають етером, одержуючи [[(бензилокси)карбоніл]аміно](гідрокси)оцтову кислоту (C150) як білу тверду речовину (47% вихід). МС (CI) для C₁₀H₁₁NO₅+H m/z: 226 (M+H).

C150 (11,6г, 51,5ммоль) розчиняють в абсолютному MeOH (120мл) і охолоджують на бані з льо-

дом. Обережно по краплям додають концентровану сірчану кислоту (2,0мл). Баню з льодом залишають нагріватись і розчин перемішують протягом 2 днів. Реакцію гасять виливаючи на суміш 500г льоду з насиченим NaHCO₃ розчином (400мл). Розчин екстрагують EtOAc (3×300мл), і об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують до білого масла, що кристалізується при стоянні, одержуючи метил[[бензилокси]карбоніл]аміно(метокси)ацетат (C151) як білу тверду речовину (94% вихід). Аналіз розрахована для C₁₂H₁₅NO₅: C, 56,91; H, 5,97; N, 5,53, знайдено: C, 56,99; H, 6,02; N, 5,60.

C151 (11,76г, 46,4ммоль) розчиняють в толуолі (50мл) під N₂ і нагрівають при 70°C. По краплям додають трихлорид фосфору (23,2мл, 46,4ммоль) через шприц і розчин перемішують протягом 18г при 70°C. Потім по краплям додають триметилфосфіт (5,47мл, 46,4ммоль) і перемішування продовжують ще 2г при 70°C Суміш концентрують у вакуумі до масла і неочищений матеріал розчиняють в EtOAc (100мл) і промивають насиченим NaHCO₃ (3×50мл). Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують до об'єму 30мл. Цей розчин, що залишився, інтенсивно перемішують і в цей час додають гексан до утворення осаду. Осад видаляють фільтруванням, одержуючи метил[[бензилокси]карбоніл]аміно(діметоксифосфорил)ацетат (C152) як білу тверду речовину (84% вихід). МС (EI) для C₁₃H₁₈NO₇P, m/z: 331 (M)⁺.

C152 (12,65г, 38,2ммоль) і оцтовий ангідрид (9,02мл, 95,5ммоль) в MeOH (100мл) додають до колби Парра. Розчин гідрують з 10% Pd/C каталізатором (0,640г) при 45псі протягом 3г. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі до масла. Масло поміщають під понижений тиск і вони твердіє при пониженому тиску. Білий залишок розчиняють в маленькій кількості EtOAc і інтенсивно перемішують додаючи пентан до початку утворення осаду. Осад видаляють фільтруванням одержуючи метил (ацетиламін)о(діметоксифосфорил)ацетат (C153) як білий порошок (87% вихід). МС (CI) для C₇H₁₄NO₆P, m/z: 240 (M+H).

2,3-Тіофендикарбоксальдегід (1,40г, 9,99ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (100мл) і колбу поміщають на баню з льодом. C152 (2,63г, 11,0ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (50мл), додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,65мл, 11,0ммоль) і цей розчин по краплям додають до охолодженого розчину тіофену. Реакційну суміш перемішують протягом 1г поміщаючи колбу на баню з льодом і потім протягом ночі при кт. Реакцію концентрують у вакуумі і неочищений матеріал хроматографують на 300г напакваного у вигляді суспензії силікагелю використовуючи в якості елюенту 50% EtOAc/гексан. Фракції збирають в дві різні групи одержуючи бажані сполуки. Кожну групу фракцій об'єднують і концентрують окремо. Перша група фракцій дає метил тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксилат (C154) як білу тверду речовину (41% вихід) і друга група фракцій дає метил тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксилат (C155) як жовту тверду речовину (38% вихід). МС (EI) для C154 для C₉H₇NO₂S, m/z: 193 (M)⁺. МС (EI) для C155 для

$C_9H_7NO_2S$, m/z : 193 (M^+).

C154 (736мг, 3,8ммоль) розчиняють в MeOH (16мл) з водою (2мл). 2M NaOH (2,0мл, 4,0ммоль) додають по краплям і розчин перемішують при кт. Через 2 дні (повне зникнення естеру за ТШХ), реакцію концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в H_2O (12мл) і рН доводять до 3,5 використовуючи 10% HCl. Осад видаляють фільтруванням і тверду речовину промивають етером, одержуючи тієно[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C156) як білу тверду речовину (58% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_8H_5NO_2S+H$: 180,0119, знайдено 180,0123 ($M+H$).

Конденсування екзо-(4S)-[2.2.1]-3-Аміну з C156, з наступним утворенням фумаратної солі як описано на Стадіях 1a і 1b, відповідно, дає Приклад 21 (i) з 84% виходом. МС для $C_{14}H_{16}N_3OS$ (ECI) m/e : 274 ($M+H$).

Приклад 21 (i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 21 (ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 21 (iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 21 (iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 21 (v)

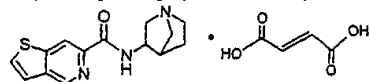
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Вихід після конденсації 66%. МС (EI) m/z 287 (M^+).

Приклад 21 (vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 22(i)

Екзо-4(S)-N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід-фумарат



Метил тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксилат (C155) (678мг, 3,5ммоль) розчиняють в MeOH (16мл) і H_2O (2мл). По краплям додають 2M NaOH (1,8мл, 3,6ммоль) і розчин перемішують при кт. Через 2 дні (повне зникнення естеру за ТШХ), розчин концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в H_2O (12мл) і рН доводять до 3,5 використовуючи 10% HCl. Осад видаляють фільтруванням і тверду речовину промивають етером, одержуючи тієно[3,2-с]піридин-6-карбонову кислоту (C160) як білу тверду речовину (43% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_8H_5NO_2S+H$: 180,0119, знайдено 180,0123 ($M+H$).

Приклад 22 одержують шляхом конденсації екзо-(4R)-[2.2.1]-3-Аміну з C160, з наступним утворенням фумаратної солі як описано на Стадіях 1a і 1b, відповідно, одержуючи Приклад 22(ii) в 77% вихід. МС для $C_{14}H_{16}N_3SO$ (ECI) m/e : 274 ($M+H$).

Приклад 22(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 22(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 22(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 22(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 22(v)

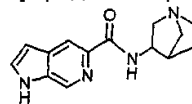
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід: Приклад 22(v) одержують шляхом конденсації C160 з екзо-[3.2.1]-Аміном використовуючи методики конденсації описані тут. Вихід для конденсації 58%. МС (EI) m/z 287 (M^+).

Приклад 22(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[3,2-с]піридин-6-карбоксамід: Цей приклад можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут.

Приклад 23(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід



2,4-Лутидин (51,4мл, 0,445ммоль) додають по краплям до 250мл сірчаної кислоти, що димить, в колбі під N_2 на бані з льодом. Розчин порціями обробляють нітритом калію (89,9г, 0,889ммоль) протягом 15хв. Реакцію перемішують 1г на бані з льодом, 2г при кт, обережно нагрівають на $100^\circ C$ масляній бані протягом 5г і потім на $130^\circ C$ масляній бані протягом 4г. Суміш охолоджують, виливають в 1000мл льоду і суміш нейтралізують $NaHCO_3$ (1,100г, 13,1ммоль). Осаджений Na_2SO_4 видаляють фільтруванням, тверду речовину промивають 500мл H_2O і фільтрат екстрагують 4×500 мл етеру. Об'єднаний органічний шар сушать над $MgSO_4$ і концентрують у вакуумі до жовтого масла (50г). Залишкове масло переганяють у вакуумі одержуючи три фракції: 16г відновленого 2,4-лутидину ($85^\circ C$), 16г 2,4-диметил-3-нітропіридину (C169) забрудненого 25% 2,4-диметил-5-нітропіридину ($135-145^\circ C$) і 16 у 2,4-диметил-5-нітропіридину (C170) забрудненого 2,4-диметил-3-нітропіридином ($145-153^\circ C$). 1H ЯМР C169 ($CDCl_3$) δ 2,33, 2,54, 7,10, 8,43 м.ч.. 1H ЯМР C170 ($CDCl_3$) δ

2,61, 2,62, 7,16, 9,05 м.ч..

C170/C169 (75:25) (5,64г, 37ммоль) об'єднують з бензолселеновим ангідридом (8,2г, 22,8ммоль) в 300мл діоксану в колбі під N_2 . Реакцію нагрівають при кип'ятінні протягом 10г, охолоджують і концентрують до темно-жовтого масла. Масло хроматографують на 250г силікагелю (230-400 меш) використовуючи в якості елюенту 15% EtOAc/гексан одержуючи 2-форміл-4-метил-5-нітропіридин (C171) (66% вихід). ВРМС (EI) розрахована для $C_7H_6N_2O_3$: 166,0378, знайдено 166,0383 (M+). C171 (1,15г, 6,9ммоль), п-толуолсульфонову кислоту (41мг, 0,22ммоль) і етилєнглїколь (1,41мл, 25ммоль) додають до 25мл толуолу в колбі спорядженій насадкою Дїна-Старка. Реакцію нагрівають при кип'ятінні протягом 2г, охолоджують до кт і концентрують у вакуумі до маслянистого залишку. Залишкове масло хроматографують на 40г силікагелю (Biotage), використовуючи в якості елюенту 20% EtOAc/гексан одержуючи 2-(1,3-діоксолан-2-їл)-4-метил-5-нітропіридин (C172) (90% вихід). МС (EI) для $C_7H_{10}N_2O_4$, m/z: 210(M)⁺.

C172 (1,3г, 6,2ммоль) і ДМФА диметилацеталь (1,12мл, 8,4ммоль) додають до 15мл ДМФА під N_2 . Реакцію нагрівають при 90°C протягом 3г, охолоджують і реакцію концентрують у вакуумі. Залишок об'єднують з 1,25г 5% Pd/BaSO₄ в 20мл EtOH в 250мл пляшці Парра і суміш гїдрують при нормальному тиску до завершення поглинання. Каталїзатор видаляють фільтруванням і фільтрат об'єднують з 500мг 10% Pd/C каталїзатору в а 250мл пляшці Парра. Суміш гїдрують при нормальному тиску протягом 1г. Більше не спостерїгається поглинання водню. Каталїзатор видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують у вакуумі до жовто-коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал хроматографують на 50г силікагелю (230-400меш), використовуючи в якості елюенту 7% MeOH/CH₂Cl₂. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують одержуючи 5-(1,3-діоксолан-2-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин (C173) (69% вихід). МС для $C_{10}H_{10}N_2O_2$, (EI) m/z: 190(M)⁺.

C173 (800мг, 4,21ммоль) розчиняють в 44мл 10% водного ацетонїтрилу. Додають п-толуолсульфонову кислоту (630мг, 3,3ммоль) і суміш нагрівають при кип'ятінні протягом 5г. Суміш охолоджують до кт, концентрують у вакуумі і одержаний залишок розводять 15мл насиченого NaHCO₃. Блїдо-жовту тверду речовину збирають, промивають водою і висушують одержуючи 1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбальдегїд (C174) (81% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_8H_6N_2O$ +H: 147,0558, знайдено 147,0564 (M+H).

C174 (500мг, 3,42ммоль) розчиняють в 1,5мл мурашиної кислоти. Розчин охолоджують на бані з льодом, по краплям додають 30% водний пероксид водню (722мкл, 6,8ммоль) і реакцію перемішують 1г на бані з льодом і залишають стояти протягом ночі при 5°C Суміш розводять H₂O, тверду речовину збирають, промивають H₂O і висушують одержуючи 522мг майже-білої твердої речовини. Формїатну сіль додають до 7мл H₂O, додають 3мл 2N NaOH і рН доводять до 3 використовуючи 5% водну HCl. Осад збирають і висушують одержуючи 1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C176) (67% вихід). ВРМС

(БША) розрахована для $C_8H_6N_2O_2$ +H: 163,0508, знайдено 163,0507 (M+H).

Приклад 23(i) можна одержати шляхом конденсавання або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C176.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсавання описаними тут:

Приклад 23(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамїд

Приклад 23(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамїд

Приклад 23(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамїд

Приклад 23(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамїд

Приклад 23(v)

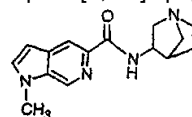
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамїд

Приклад 23(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамїд

Приклад 24(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-їл)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамїд



5-(1,3-Діоксолан-2-їл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин (C173) (1,05г, 5,52ммоль) розчиняють в 20мл ТГФ в висушеній колбі під N_2 . Додають 60% гїдрид натрію (243мг, 6,07ммоль), реакцію перемішують 30хв., додають метилїодид (360мкл, 5,8ммоль) і реакцію перемішують протягом ночі при кт. Реакцію концентрують у вакуумі і залишок розділяють між 10мл насиченого NaCl і CH₂Cl₂ (4×10мл). Об'єднаний органічний шар сушать над безводною K₂CO₃ і концентрують у вакуумі до жовто-коричневої пасти. Неочищений матеріал хроматографують на 50г силікагелю (230-400меш) використовуючи в якості елюенту 5% MeOH/CH₂Cl₂. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують одержуючи 5-(1,3-діоксолан-2-їл)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин (C175) (86% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_{11}H_{12}N_2O_2$ +H: 205,0977, знайдено 205,0983.

C175 (920мг, 4,5ммоль) розчиняють в 25мл 10% водного ацетонїтрилу в колбі. Додають п-толуолсульфонову кислоту (630мг, 3,3ммоль) і суміш нагрівають при 90°C протягом 8г. Суміш охолоджують до кт, концентрують у вакуумі і залишок розділяють між 15мл насиченого NaHCO₃ і CH₂Cl₂ (4×10мл). Об'єднаний органічний шар сушать над безводним K₂CO₃ і концентрують у вакуумі одержуючи 1-метил-піроло[2,3-с]піридин-5-карбальдегїд (C177) (99% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $C_9H_8N_2O$ +H: 161,0715, знайдено 161,0711.

C177 (690мг, 4,3ммоль) розчиняють в 2мл мурашиної кислоти. Розчин охолоджують на бані з льодом, по краплям додають 30% водний пероксид водню (970мл, 8,6ммоль) і реакцію перемішують

ють 1г на бані з льодом і залишають стояти протягом ночі при 5°C Суміш концентрують до суха, суспендують в H₂O і рН доводять до 7 використовуючи 2N NaOH. Суміш концентрують до суха, розчиняють в MeOH і переносять на 15мл 50W-X2 іонообмінної смоли (гідрована форма) використовуючи в якості елюенту 200мл MeOH після чого 200мл 5% Et₃N/MeOH. Основний промивний розчин концентрують до суха одержуючи 1-метилпіроло[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (C178) (78% вихід). ВРМС (БША) розрахована для C₉H₈N₂O₂+H: 177,0664, знайдено 177,0672 (M+H).

Приклад 24(i) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з C178.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 24(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 24(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 24(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 24(iv)

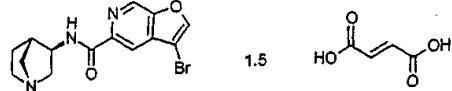
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 24(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-карбоксамід.

Приклад 25(i)

N-(екзо-(48)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід·1,5фумарат



Фуро[2,3-с]піридин-5-ілметилацетат (5,17г, 27,05ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (130мл), розшаровують насиченим NaHCO₃ (220мл), обробляють Br₂ (8,36мл, 162,3ммоль) і перемішують дуже повільно протягом 4,5г при кт. Суміш інтенсивно перемішують протягом 30хв., розводять CH₂Cl₂ (100мл) і шари розділяють. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (2×100мл) і об'єднані органічні розчини концентрують до маленького об'єму у потоці азоту. Розчин розводять ЕЮН (200мл), обробляють K₂CO₃ (22,13г, 160,1ммоль) і перемішують протягом 2,5 днів при кт. Суміш концентрують до суха, розділяють між 50% насиченим NaCl (200мл) і CH₂Cl₂ (5×200мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі до жовтої твердої речовини (6,07г). Неочищений матеріал адсорбують на силікагелі (12г) і хроматографують на 250г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту градієнт 50% EtOAc/гексан - 100% EtOAc. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі одержуючи 5,02г (81%) (3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-іл)метанол як білу тверду речовину. МС (EI) m/z: 227 (M⁺).

Оксалілхлорид (1,77мл, 20,1ммоль) об'єднують з CH₂Cl₂ (60мл) в сухій колбі під азотом, охолоджують до -78°C, по краплям обробляють ДМСО (2,86мл, 40,25ммоль) і перемішують протя-

гом 20хв. Охолоджений розчин по краплям обробляють розчином (3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-іл)метанолу (4,0г, 17,5ммоль) в ТГФ (50мл), перемішують протягом 1г, потім по краплям обробляють Et₃N (12,2мл, 87,5ммоль). Суміш перемішують протягом 30хв. при -78°C, потім 30хв. при 0°C. Суміш промивають насиченим NaHCO₃ (120мл) і органічний шар сушать над K₂CO₃ і концентрують у вакуумі до темно-жовтої твердої речовини (3,91г). Неочищений матеріал хроматографують на 150г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 30% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі одержуючи 3,93г (99%) 3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-карбальдегіду як білу тверду речовину. МС (EI) m/z: 225 (M⁺).

3-Бромфуро[2,3-с]піридин-5-карбальдегід (3,26г, 14,42ммоль) розчиняють в ТГФ (100мл)/t-BuOH (50мл)/H₂O (50мл), обробляють однією порцією NaOCl₂ (4,89г, 43,3ммоль) і KH₂PO₄ (3,92г, 28,8ммоль) і перемішують при кт протягом 18г. Білу тверду речовину збирають фільтруванням і фільтрат концентрують у вакуумі до суха. Залишок суспендують у воді (25мл), підкислюють до рН2 концентрованою HCl і одержану тверду речовину збирають фільтруванням. Зібрані тверді речовини сушать у вакуумній печі при 50°C протягом 18г і об'єднують одержуючи 3,52г (99%) 3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти як білу тверду речовину. МС (EI) m/z: 241 (M⁺).

До суспензії 3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти (182мг, 0,75ммоль) в ДМФА (10мл), що перемішується, додають DIEA (400мкл, 2,30ммоль) і екзо-4(S)-[2.2.1]-3-Амін (343мг, 0,75ммоль). Суміш охолоджують на бані з льодом до 0°C і однією порцією додають НАТУ (286мг, 0,75ммоль). Реакційну суміш залишають нагріватись до кт і перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок розділяють між насиченим водним K₂CO₃ розчином і хлороформ-метанол (95:5). Водний шар екстрагують хлороформом (3×). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи 50мг (20%) аміду як білу тверду речовину.

До розчину, що перемішується, згаданого аміду (50мг, 0,15ммоль) в MeOH (5мл) додають розчин фумарової кислоти (66мг, 0,35ммоль) в MeOH (5мл). Розчинник видаляють у вакуумі і залишок, що залишився, розводять ацетоном (5мл). Суміш перемішують протягом ночі при кт. Тверду речовину збирають фільтруванням, промивають етером і сушать у вакуумі протягом ночі одержуючи 53мг (70%) Прикладу 25(i) як білу тверду речовину: ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,97, 8,36, 8,31, 6,72, 4,35-4,34, 3,78-3,72, 3,55-3,36, 3,28-3,25, 3,09, 2,25-2,17, 1,92-1,85.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 25(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 25(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-бромфуро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 25(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-бромфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 25(iv)

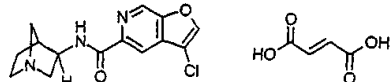
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-бромфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 25(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-бромфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 26(i)

N-[екзо-(4S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід-фумарат



Фуоро[2,3-с]піридин-5-ілметанол (7,70г, 51,63ммоль) розчиняють в піридині (45мл), обробляють оцтовим ангідридом (14,36мл, 154,9ммоль) і перемішують протягом 18г при кт. Піридин видаляють у вакуумі і одержаний залишок розчиняють в EtOAc (200мл), промивають 50% насиченим бікарбонатом натрію (4×90мл), сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі одержуючи 9,32г (94%) фуоро[2,3-с]піридин-5-ілметилацетату як жовте масло. МС (EI) m/z: 191 (M⁺), 277, 148, 119, 118, 86, 84, 77, 63, 51, 50.

Фуоро[2,3-с]піридин-5-ілметилацетат (956г, 5ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (40мл) і охолоджують до 0°C. Хлор барботують крізь розчин протягом 15хв., охолоджувальну баню негайно прибирають і суміш перемішують протягом 2г. Суміш охолоджують до 0°C, насичують хлором, охолоджувальну баню видаляють і розчин нагрівають до кт. Розчин розводять насиченим NaHCO₃ (20мл), обережно перемішують 2г, потім перемішують інтенсивно протягом 15хв. Суміш розводять насиченим NaHCO₃ (50мл), екстрагують CH₂Cl₂ (1×40мл потім 1×20мл), сушать над K₂CO₃ і концентрують до об'єма 20мл в потоці азоту. Розчин розводять EtOH (35мл), обробляють K₂CO₃ (4,09г, 29,6ммоль) і перемішують протягом 18г при кт. Додають воду (7мл) і суміш перемішують протягом 2 днів. Суміш концентрують до суха, розділяють між 50% насиченим NaCl (50мл) і CH₂Cl₂ (4×50мл), сушать над K₂CO₃ і концентрують у вакуумі жовто-коричневої твердої речовини (833г). Неочищений матеріал хроматографують на стандартній 40г колонці Biotage, використовуючи в якості елюенту 50% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують одержуючи 624г (68%) (3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанолу як жовте масло. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,69, 5,56, 7,69, 8,55, 8,93 м.ч.,

Оксалілхлорид (231мкл, 2,6ммоль) об'єднують з CH₂Cl₂ (10мл), охолоджують до -78°C, по краплям обробляють DMSO (373мкл, 5,3ммоль) і перемішують протягом 20хв. Охолоджений розчин по краплям обробляють розчином (3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-іл)метанолу (420мг, 2,3ммоль) в ТГФ (5мл)/CH₂Cl₂ (5мл), перемішують протягом 1г, потім по краплям обробляють Et₃N (1,59мл, 11,45ммоль). Суміш перемішують протягом 30хв. при -78°C, потім 30хв. при 0°C. Суміш промивають насиченим NaHCO₃ (20мл) і органічний шар сушать над K₂CO₃ і концентрують у вакуумі до жов-

тої твердої речовини (410г). Неочищений матеріал хроматографують на 20г напакваного у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 15% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі одержуючи 322г (77%) 3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбальдегіду як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,89, 8,33, 9,02, 10,18 м.ч..

3-Хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбальдегід (317г, 1,74ммоль) розчиняють в ТГФ (10мл)/t-BuOH (5мл)/H₂O (5мл), обробляють однією порцією хлориду натрію (592г, 5,24ммоль) і KН₂РO₄ (473г, 3,48ммоль) і перемішують при кт протягом 18г. Реакційну суміш концентрують у вакуумі до суха, суспендують у воді (10мл), підкислюють до рН3,5 концентрованою HCl і перемішують при кт протягом 2г. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою і сушать у вакуумній печі при 40°C протягом 18г одержуючи 364г 3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти як білу тверду речовину. МС (EI) m/z: 197 (M⁺).

До розчину, що перемішується, 3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти (99г, 0,5ммоль) в безводному ДМФА (10мл) додають DIEA (265мкл, 1,52ммоль) і екзо-4(S)-[2.2.1]-3-Амін (228г, 0,5ммоль). Суміш охолоджують на бані ацетон/лід до -5°C і однією порцією додають НАТУ (190г, 0,5ммоль). Реакційну суміш залишають нагріватись до кт і перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок розділяють між насиченим водним розчином K₂CO₃ і хлороформом. Водний шар екстрагують хлороформом (2×). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі одержуючи амід як білу тверду речовину (125г, 85%).

До розчину, що перемішується, згаданого вище аміду (125г, 0,43ммоль) в ацетоні (5мл) додають нагрітий розчин фумарової кислоти (49,7г, 0,43ммоль) в ізопропанолі (5мл). Суміш нагрівають при 50°C протягом 10хв. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок, що залишився, розводять ацетоном (5мл). Суміш перемішують протягом ночі при кт. Тверду речовину збирають фільтруванням, промивають ацетоном і сушать у високому вакуумі протягом ночі одержуючи 152г (87%) Прикладу 26(i) як білу тверду речовину: ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,98, 8,42, 8,32, 6,71, 4,32-4,29, 3,73-3,68, 3,50-3,35, 3,26-3,20, 3,07, 2,22-2,13, 1,89-1,81.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 26(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 26(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 26(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 26(iv)

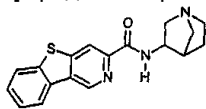
N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 26(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Приклад 27(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід



N-бутиллітію (150,6мл, 241ммоль) додають по краплям до етеру (100мл) при -20°C під N_2 . 3-Бромтіантен (10,5мл, 80,3ммоль) розчиняють в етері (50мл) і також додають по краплям до охолодженого розчину, перемішують холодний розчин протягом 0,5г. ДМФА (16,3мл, 210ммоль) розчиняють в етері (75мл) і додають по краплям і розчин перемішують ще 15г при -20°C . Реакцію гасять на льоду (300г) з 10% H_2SO_4 (200мл) і перемішують до зміни кольору обох шарів на жовту. Одержану суспензію фільтрують і залишок залишають сушитись в потоці повітря, одержуючи 1-бензотієфен-2,3-дикарбальдегід (C180) як жовту тверду речовину (60% вихід). ВРМС (БША) розрахована для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}$: 191,0167, знайдено 191,0172 (M+H).

1-Бензотієфен-2,3-дикарбальдегід (C180) (1,91г, 10,0ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (100мл) і охолоджують на бані з льодом. Метил (ацетиламіно)(діметоксифосфорил)ацетат (C152) (2,63г, 11,0ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (50мл) і додають до 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (1,65мл, 11,0ммоль), перемішують протягом 5 хвилин. Цей розчин додають по краплям до охолодженого розчину тієфену. Реакційну суміш перемішують на бані з льодом протягом 1г і потім при протягом ночі при кт. Реакцію концентрують у вакуумі і неочищений матеріал хроматографують на 500г напаканого у вигляді суспензії силікагелю використовуючи в якості елюенту 50% етилацетат/гексан одержуючи метил бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксилат (C 181) як білу тверду речовину (73% вихід). МС для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$, (EI) m/z: 243 (M)⁺.

C181 (1,43г, 5,87ммоль) розчиняють в MeOH (25мл) з H_2O (3мл). По краплям додають 2М NaOH (3,0мл, 6,0ммоль) і розчин перемішують при кт. Через 4 дні (повне використання естеру за ТШХ), реакцію концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в H_2O (5мл) і рН доводять до 3 використовуючи 10% HCl. Розчин перемішують протягом ночі до утворення осаду. Суспензію фільтрують і залишок промивають етером, одержуючи з 100% виходом бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбонову кислоту (C182) як білу тверду речовину. ВРМС (БША) розрахована для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}+\text{H}$ 230,0276, знайдено 230,0275 (M+H).

Приклад 27(i) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з (C182).

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 27(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід

Приклад 27(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід

Приклад 27(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід

Приклад 27(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід

Приклад 27(v)

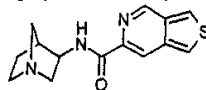
N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід

Приклад 27(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)бензотієно[3,2-с]піридин-3-карбоксамід

Приклад 28(i)

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід



3,4-Дибромтієфен (12,5мл, 113ммоль) об'єднують з CuCN (30,4г, 339ммоль) в ДМФА (40мл) в сухій колбі під азотом при перемішуванні. Реакцію залишають нагріватись при 180°C протягом 5г. Темну суміш потім виливають в розчин FeCl_3 (113,6г, 700ммоль) в 1,7М HCl (200мл) і нагрівають при 65°C протягом 0,5г, і знову перемішують. Реакцію охолоджують до кт і екстрагують CH_2Cl_2 (7×300мл). Кожен екстракт промивають окремо 200мл кожного 6М HCl (2×), водою, насиченим NaHCO_3 і водою. Органічні шари потім об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи 10,49г (69%) 3,4-диціанотієфену як пухку жовто-коричневу тверду речовину. ВРМС (EI) розраховано для $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_2\text{S}$: 133,9939, знайдено 133,9929 (M⁺).

3,4-Диціанотієфен (5,0г, 37,2ммоль) суспендують в бензолі (150мл) в сухій колбі під азотом використовуючи верхнє перемішування. По краплям додають діізобутиلالюмогідрид (11,0М в толуолі) (82,0мл, 82,0ммоль) і реакцію перемішують при кт протягом 2г. Реакцію обережно гасять MeOH (5мл) і виливають на 30% H_2SO_4 (60мл) з льодом (200г). Суспензію перемішують до розчинення всіх шматків і шари залишають розділятися. Водний шар екстрагують Et_2O (4×200мл) і об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 , фільтрують і адсорбують на силікагель. Неочищений матеріал хроматографують на 225г напаканого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 40% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують одержуючи 1,88г (36%) 3,4-тієфендикарбоксальдегід як блідо-жовту тверду речовину. МС (EI) m/z: 140 (M⁺).

3,4-Тієфендикарбоксальдегід (1,0г, 7,13ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (40мл) і охолоджують до 0°C . Метил (ацетиламіно)(діметоксифосфорил)ацетат (1,88г, 7,85ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (30мл) і об'єднують з DBU (1,1мл, 7,85ммоль). Цей розчин додають по краплям до охолодженого розчину тієфену після перемішування протягом 5хв. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1г і потім протягом ночі при кт. Леткі речовини видаляють у вакуумі і неочищений матеріал хроматографують на 68г напаканого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 70% EtOAc/гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують одержуючи 2,09г проміжного карбінолу як білу піну. Проміжну сполуку розчиняють в CHCl_3 (50мл) і обробляють DBU (1,32мл, 8,8ммоль) і по

краплям додають трифтороцтовий ангідрид (1,24мл, 8,8ммоль). Реакцію перемішують протягом ночі при кт і потім гасять насиченим розчином NaHCO_3 (50мл). Шари розділяють і водний шар екстрагують CHCl_3 (2х50мл). Об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують до жовтого масла. Це масло хроматографують на 50г напованого у вигляді суспензії силікагелю, використовуючи в якості елюенту 90% EtOAc /гексан. Прийнятні фракції об'єднують і концентрують одержуючи 1,2г (88%) метил тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксилату як жовту тверду речовину. MS (EI) m/z: 193 (M^+).

Метил тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксилат (250мг, 1,3ммоль) розчиняють в MeOH (7мл) і воді (1мл). По краплям додають 2М NaOH (0,72мл, 1,43ммоль). Реакцію перемішують протягом ночі при кт і контролюють ТШХ. Леткі речовини видаляють у вакуумі і залишок розчиняють у воді (2мл). 10% HCl використовують для доведення рН до 3, і реакцію знову перемішують протягом ночі при кт. Водний розчин екстрагують повторно EtOAc (20х10мл). Об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують до жовтої твердої речовини. Кількість виділеного продукту після екстрагування є мінімальною (67мг), тому водний шар концентрують і одержують основну кількість продукту. Екстрагування твердого водного залишку EtOAc дає 225мг (97%) тієно[3,4-с]піридин-6-карбонову кислоту як жовту тверду речовину. MS (EI) m/z: 179 (M^+).

Приклад 28(i) можна одержати шляхом конденсації або екзо-[2.2.1]-3-Аміну, або ендо-[2.2.1]-3-Аміну з тієно[3,4-с]піридин-6-карбоною кислотою використовуючи методики описані тут.

Наступні приклади можна одержати згідно з методиками конденсації описаними тут:

Приклад 28(i-a)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.1]гепт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 28(ii)

N-(1-(6-метил)азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 28(iii)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 28(iv)

N-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 28(v)

N-((3R,5R)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід

Приклад 28(vi)

N-(1-азабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)тієно[3,4-с]піридин-6-карбоксамід

Матеріали і способи визначення активності агоністу $\alpha 7$ nAChR

Клітинне дослідження для вимірювання EC_{50} агоністів $\alpha 7$ nAChR

Конструювання і експресія $\alpha 7$ -5HT₃ рецептора: кДНК, що кодує N-термінальні 201 амінокислот з $\alpha 7$ nAChR людини, які містять ліганд домену зв'язування іонного каналу, використовували для кДНК кодування пороутворюючого регіону 5HT₃ рецептора мишей, [як описано Eisele J L, et al., Chimaeric nicotinic-serotonergic receptor combines

distinct ligand binding and channel specificities, Nature (1993), December 2;366(6454):479-83, і модифікований Groppi, et al., WO 00/73431]. Хімерний $\alpha 7$ -5HT₃ іонний канал вводили в pGS 175 і pGS 179, які містили стійкі гени до G-418 і гігromіцину В, відповідно. Обидві плазміди одночасно трансфікували в SH-EP1 клітини і відбирали лінії клітин стійких до G-418 і гігromіцину В. Лінії клітин, що експресують хімерний іонний канал визначають за їх здатністю зв'язувати флуоресцентний α -бунгаротоксин на їх клітинній поверхні. Клітини з найвищою кількістю зв'язаного флуоресцентного α -бунгаротоксину виділяли використовуючи Сортир флуоресцентно активованих клітин (FACS). Ліній клітин, що стабільно експресують хімерний $\alpha 7$ -5HT₃, визначали шляхом вимірювання зв'язаного флуоресцентного α -бунгаротоксину після вирощування клітин в мінімально життєздатному середовищі. Що містить заміни амінокислоти доповнені 10% сироваткою ембріону теляти, L-глутаміну, 100одиниць/мл пеніцилін/стрептоміцин, 250нг/мл фунгізону, 400мкг/мл гігromіцину В і 400мкг/мл G-418 при 37°C з 6% CO_2 в стандартному інкубаторі клітин ссавця протягом принаймні 4 тижнів в постійній культурі.

Дослідження активності хімерного рецептора $\alpha 7$ -5HT₃

Для дослідження активності $\alpha 7$ -5HT₃ іонних каналів, клітини, що експресують канали, поміщають і кожну лунку або 96, або 384 луночного планшету (Corning #3614) і вирощують до дослідження. В день дослідження, клітини доповнюють 1:1 сумішшю 2мМ Calcium Green 1, AM (молекулярні зонди) розчиненому в безводному ДМСО і 20% плуронік F-127 (молекулярні зонди). Цей розчин додають безпосередньо до живильного середовища кожної лунки з досягненням кінцевої концентрації 2мкМ. Клітини інкубують з барвником протягом 60хв. при 37°C і потім промивають модифікованою версією збалансованого сольового розчину Earle (MMEBSS), [як описано в WO 00/73431]. Іонні значення MMEBSS доводили до максимуму потік іонів кальцію через хімерні іонні канали $\alpha 7$ -5HT₃, [як описано в WO 00/73431]. Вплив сполук на хімерні іонні канали $\alpha 7$ -5HT₃ аналізували на FLIPR. Інструмент виставляли на довжину хвилі збудження 488 нанометрів використовуючи напругу 500 міліват. Флуоресцентну емісію вимірювали при 525 нанометрах з прийнятим F-стопом для одержання максимального співвідношення сигнал:шум. Агоністичну активність кожної сполуки вимірювали безпосередньо додаючи сполуки до клітин, що експресують хімерні $\alpha 7$ -5HT₃ іонні канали і вимірюють одержане збільшення кількості внутрішньоклітинного кальцію, що викликано агоністіндукованою активацією хімерних іонних каналів. Дослідження є кількісним, при умові, що концентраційнозалежне збільшення внутрішньоклітинного кальцію вимірюється як концентраційнозалежна зміна флуоресценції Calcium Green. Ефективна концентрація необхідна для того щоб сполука викликала 50% від максимального збільшення внутрішньоклітинного кальцію визначається як EC_{50} . Досліджували сполуки наступних прикладів і вони мали значення EC_{50} від приблизно 40нМ

до приблизно 1200нМ: Приклад 1(i), Приклад 1(i-b), Приклад 1(i-d), Приклад 1(v), Приклад 1(vi), Приклад 2(v), Приклад 7(i), Приклад 7(v), Приклад 8(i), Приклад 11 (i), Приклад 21 (i), Приклад 21 (v), Приклад 22(i), Приклад 22(v), Приклад 25(i), і Приклад 26(i).

Константи зв'язування:

Іншим шляхом вимірювання активності агоністу $\alpha 7$ nAChR є визначення констант зв'язування потенційного агоністу у конкурентному дослідженні зв'язування. Для $\alpha 7$ nAChR агоністів, спостерігається добра кореляція між функціональними значеннями EC_{50} використовуючи хімерні $\alpha 7$ -5HT₃ іонні канали як цілі для лікарського засобу і спорідненості зв'язування сполук з ендегним $\alpha 7$ nAChR.

Одержання мембрани.

Самиць щурів Sprague-Dawley (300-350г) уметвляли декапітацією і мозки (весь мозок мінус мозжечок) швидко розсікали, зважували і гомогенізували в 9 об'ємах/г вологої ваги охолодженою льодом 0,32М цукрозою використовуючи ротаційний пестик на установці 50 (10 рухів ввверх і вниз). Гомогенат центрифугують при 1000об./хв. протягом 10 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину збирають і центрифугують при 20000об./хв. протягом 20 хвилин при 4°C. Одержаний осад ресуспендують до концентрації протеїну 1-8мг/мл. Аліквоти гомогенату по 5мл заморозжують при -80°C до дослідження. В день дослідження, аліквоти розморожують при кт і розводять розчином Кребса - 20мМ буфера Нерес рН7,0 (при кт), що містить 4,16мМ NaHCO₃, 0,44мМ KH₂PO₄, 127мМ NaCl, 5,36мМ KCl, 1,26мМ CaCl₂ і 0,98мМ MgCl₂, так що 25-150мкг протеїну додають на кожну пробірку. Протеїни визначають за методом Бадфорд

[Bradford, M. M., Anal. Biochem., 72, 248-254, 1976] використовуючи сироватку телячого альбуміну як стандарт.

Дослідження зв'язування.

Для досліджень насичення, 0,4мл гомогенату додають до пробірок, що тестуються, і які містять буфер і різні концентрації радіоліганду, і інкубують в кінцевому об'ємі 0,5мл протягом 1 години при 25°C. Визначають неспецифічне зв'язування в тканинах, що інкубуються паралельно в присутності 0,05мл MLA з кінцевою концентрацією 1мкМ, що додають перед радіолігандом. В конкурентних дослідженнях, лікарські засоби додають збільшуючи концентрації до пробірок, що тестуються, перед додаванням 0,05мл [³H]-MLA з кінцевою концентрацією 3,0-4,0нМ. Інкубування закінчують швидким вакуумним фільтруванням через скляний фільтр Whatman GF/B доповнений паперовим на 48 луночному клітинному збирачі Брендла. Фільтри попередньо просочують 50мМ Tris HCl рН7,0-0,05% поліетиленіміном. Фільтри швидко промивають два рази 5мл аліквотами холодного 0,9% саліну і потім підраховували радіоактивність використовуючи рідинну сцинтиляційну спектрометрію.

Аналіз даних.

В конкурентних дослідженнях зв'язування, константу інкубування (K_i) розраховували з концентраційнозалежного інгубування [³H]-MLA зв'язування, що одержують з нелінійної регресії підходящої програми згідно рівняння Ченга-Пруссоффа [Cheng, Y.C. і Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol., 22, р.3099-3108, 1973]. Коефіцієнти збільшення одержували використовуючи нелінійну регресію (GraphPad Prism сигмоїдальна доза-відповідь із змінюваним ухилом).