



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77229 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (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)
C07D 471/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

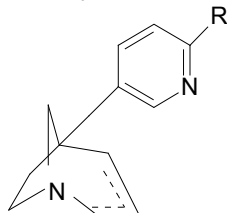
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 5-(ПІРИДИН-3-ІЛ)-1-АЗАБІЦИКЛО[3,2,1]ОКТАНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

- (21) 20040605056
(22) 03.01.2003
(24) 15.11.2006
(86) PCT/FR03/00004, 03.01.2003
(31) 02/00109
(32) 07.01.2002
(33) FR
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Галлі Фредерік, FR, Леклерк Оділь, FR, Лок-
гед Алістер, FR, Неделек Ален, FR
(73) САНОФІ-АВЕНТИС, FR
(56) US 5817679 A, 06.10.1998
WO 0034279 A, 15.06.2000
WO 0034284 A, 15.06.2000
(57) 1. Сполука у формі чистого енантіомера або у
формі суміші енантіомерів загальної формули



, (I)

в якій R представляє атом галогену або (C₃-C₆) циклоалкіл або феніл, заміщений одною або більше групами, вибраними з атома галогену або (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу, нітрогрупи, аміногрупи, (C₁-C₃)діалкіламіногрупи, трифлуорметилу, трифлуорметоксилу, ціаногрупи, гідроксилу, ацети-
тилу або метилендіоксилу, або піперидинілу, мор-

2

фолін-4-ілу, піролідін-1-ілу, азетидин-1-ілу, азе-
пін-1-ілу, піридинілу, хінолінілу, тієнілу, піразинілу,
фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, індолілу, пі-
римідинілу, ізоксазолілу, феноксазинілу, фенокса-
тіїнілу, дибензотієнілу, дибензофурилу, піролілу,
нафтилу, де кожна з цих груп може, як варіант,
бути заміщеною одною або більше групами, виб-
раними з атомів галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-
C₆)алкоксилу, трифлуорметоксилу, трифлуорме-
тилу, нітрогрупи, ціаногрупи, гідроксигрупи, аміно-
групи, (C₁-C₃)діалкіламіногрупи або (C₃-
C₈)циклоалкіламіногрупи, та де з двох представ-

лених зв'язків карбон-карбон, один є простим, а інший може бути простим або подвійним,

у формі основи або солі, похідної від додавання до кислоти, та за умови, що цією сполукою не є :

5-(2-бромпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ан,
5-(2-хлорпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ан,
5-(2-флуорпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ан.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R представляє атом галогену або феніл, заміщений одною або більше групами, вибраними з атомів галогену та (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу, нітрогрупи, аміногрупи, трифлуорметилу, ціаногрупи, гідроксилу, ацети-
тилу або метилендіоксилу, або представляє піридиніл, тієніл, індоліл або піримідиніл, що як варіант, заміщеною одною або більше (C₁-C₆)алкоксигрупами.

(13) C2

(11) 77229

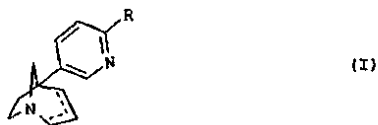
(19) UA

3. Медикамент, який відрізняється тим, що містить сполуку за п. 1.


4. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить сполуку за п. 1, разом з ексципієнтом.

Представлений винахід стосується сполук, які є лігандами нікотинових рецепторів та є корисними при лікуванні чи попередженні розладів, пов'язаних з дисфункцією нікотинових рецепторів, зокрема на рівні центральної нервової системи.

Сполуки представленого винаходу мають загальну формулу (I)



в якій R представляє атом галогену або (C₃-C₆)циклоалкіл або феніл, заміщений одною або більше групами, вибраними з атому галогену, або (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу, нітрогрупи, амінофупи, (C₁-C₃)діалкіламіногрупи, трифлуорметилу, трифлуорметоксилу, ціаногрупи, гідроксилу, ацетилу або метилендіоксилу, або піперидиніл, або морфолін-4-іл, або піролідін-1-іл, або азетидин-1-іл, або азепін-1-іл, або піридиніл, або хінолініл, або тієніл, або піразиніл, або фурил, або бензофурил, або бензотієніл, або індоліл, або піримідиніл, або ізоксазоліл, або феноксазиніл, або феноксатініл, або дибензотієніл, або дибензофурил, або піроліл, або нафтил, де кожна з цих груп може, як варіант, бути заміщеною одною або більше групами, вибраними з атомів галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу, трифлуорметоксилу, трифлуорметилу, нітрогрупи, ціаногрупи, гідроксигрупи, аміногрупи, (C₁-C₃)діалкіламіногрупи або (C₃-C₆)циклоалкіламіногрупи.

З двох зв'язків карбон-карбон, представлених , один є простим, а інший може бути простим або подвійним. Крім того, атом карбону у позиції 5 є асиметричним, а відтак сполуки можуть існувати у формі двох енеантимерів або їх сумішей.

Сполуки винаходу можуть існувати у формі основ або солей, що походять від додавання до кислот.

Підгрупою кращих сполук є сполуки загальної формули (I), в яких R представляє атом галогену або феніл, заміщений одною або більше групами, вибраними з атомів галогену та (C₁-C₆)алкілу або (C₁-C₆)алкоксилу, нітрогрупи, аміногрупи, трифлуорметилу, ціаногрупи, гідроксилу, ацетилу або метилендіоксилу, або представляє піридиніл, або тієніл, або індоліл, або піримідиніл, що, як варіант, заміщено одною або більше (C₁-C₆)алкоксифупами.

Сполуки загальної формули (I) можна отримувати способом, ілюстрованим наступною схемою. 3-Оксо-1,4-азабіцикло[2,2,2]октан формули (II), реагує з піридиновим похідним загальної формули (III), в якій R визначено вище, а W представляє

атом галогену.

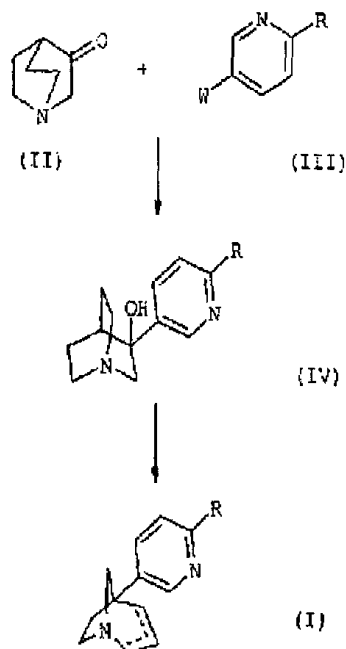
Також можливо проводити реакцію конденсації між 3-оксо-1-азабіцикло[2,2,2]октаном та літійованим похідним сполуки загальної формули (III), отриманим обміном галоген-метал з ал-кіллітійєвим похідним.

Це дає сполуки загальної формули (IV), які при нагріванні у кислотному середовищі дають сполуки загальної формули (I), в яких один з двох представлених зв'язків карбон-карбон є подвійним. Каталітичне гідрування подвійного зв'язку дає сполуки загальної формули (I), в яких усі зв'язки азабіциклооктанового кільця є насиченими.

3-Оксо-1-азабіцикло[2,2,2]октан є у продажу.

Сполуки загальної формули (III) є у продажу або доступні способами, описаними у літературі.

Scheme



Для деяких сполук замісники R не представлено у вихідній сполуці загальної формули (III); залежно від їх природи ці замісники можна уводити на кінцеву сполуку загальної формули (I). Отже, наприклад, сполуки загальної формули (I), в яких R представляє арил, можна отримувати виходячи з відповідних сполук, в яких R представляє атом галогену, використовуючи будь-які з відомих способів, як-то сполучення Сузукі у присутності боронової кислоти та паладієвого каталізатору, наприклад, тетракис(трифенілфосфін)паладію, або сполучення Стилла з прийнятними реагентами.

Наступні приклади ілюструють отримання деяких сполук винаходу.

Аналізи на мікроелементи та спектри ІЧ та ЯМР підтверджують структури отриманих сполук.

Число у дужках у назвах прикладів відповідає номеру у першій колонці нижченаведеної таблиці.

У назвах сполук, "дефіс" є частиною слова, а переніс "—" використано тільки при розриві у кінці строки, його слід позбавлятися у відсутність розриву, та не слід заміняти стандартним дефісом чи проміжком.

Приклад 1 (сполука №1).

Гідробромід 5-(2-фенілпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ену (2:1).

1,1. 5-Бром-2-фенілпіридин

30г (0,127моль) 2,5-дибромпіридин у суспензії у 100мл толуолу, 15,4г (0,127моль) фенілборонової кислоти, 4,4г (0,0038моль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію, 90мл 2М водного розчину натрій карбонату та 4мл етанолу вводять послідовно у тригорлу колбу на 500мл, та суміш гріють при 90°C протягом 22 годин.

Суміш декантують, органічну фазу промивають 100мл води сушать і концентрують під зниженим тиском, та залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 30/70 сумішшю циклогексану та дихлорметану. Це дає 22,4г кристалів.

Температура плавлення: 69-72°C.

1,2. 3-Гідрокси-3-(2-фенілпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[2,2,2]октан.

2,5г (0,0107моль) 5-бром-2-фенілпіридину у розчині у 40мл етилового етеру вводять у тригорлу колбу на 100мл, та реакційну суміш охолоджують до -60°C перед додаванням краплями протягом 10 хвилин 5, 6мл (0,0139моль) 2,5М розчину н-бутиллітію у гексан, та температур тримають при -70°C протягом 1 годин.

1,34г (0,0107моль) 1-азабіцикло[2,2,2]октан-3-ону у розчині у 20мл тетрагідрофурану додають протягом 10 хвилин, та суміш перемішують протягом 30 хвилин при -70°C далі при кімнатній температурі протягом 4 годин.

Реакційну суміш гідролізують додаванням 100мл метанолу та концентрують під зниженим тиском. Залишок переносять у 100мл насиченого водного розчину амоній хлориду та водну фазу екстрагують хлороформом. Органічні фази сушать та концентрують під зниженим тиском та залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 90/10/1 сумішшю хлороформу, метанолу та аміаку. Це дає 0,8г кристалів.

Температура плавлення: 214°C.

1,3. Гідробромід 5-(2-фенілпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ен (2:1).

0,8г (2,85ммоль) 3-гідрокси-3-(2-фенілпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[2,2,2]октану та далі 10мл метансульфонової кислоти вводять у тригорлу колбу на 25мл та суміш гріють до 180°C протягом 24 годин.

Суміш виливають на лід та підлучують додаванням концентрованого водного розчину натрій гідроксиду, водну фазу екстрагують хлороформом, а органічну фазу сушать та концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 98/2/0,2 сумішшю хлороформу, метанолу та аміаку.

Це дає 0,25г продукту, дигідробромід якого отримують додаванням 5,7 М розчину гідробромі-

дної кислоти в оцтовій кислоті. Це дає 0,22г дигідроброміду. Температура плавлення: 273-274°C.

Приклад 2 (сполука №2).

Гідробромід 5-(2-фенілпіридин-5-іл) -1-азабіцикло[3,2,1]октану(2:1)

0,14г (0,33ммоль) дигідроброміду 5-(2-фенілпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1] окт-3-ену у розчині у 20мл метанолу вводять у посудину Парра на 250мл, та додають 0,14г 10% паладію, нанесеного на вугілля. Реакційну суміш далі піддають тиску водню 0,35МПа з перемішуванням протягом 5 годин. Каталізатор збирають фільтруванням через діатомову землю та розчинник концентрують під зниженим тиском. Це дає 0,058г продукту.

Температура плавлення: 272-277°C.

Приклад 3 (сполука №8).

Етандіоат 5-[2-(3-метилфеніл)піридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]октану(1:1).

3,1. 3-Гідрокси-3-(2-бромпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[2,2,2]октан.

27,6г (0,116моль) 2,5-дибромпіридин у 1000мл етилового етеру вводять у тригорлу колбу на 2000мл, реакційну суміш охолоджують до -67°C та 56мл (0,140моль) 2,5М розчин бутіллітію у гексані додають краплями протягом 10 хвилин. Суміш перемішують при -67°C протягом 45 хвилин перед додаванням 14,5г (0,116моль) 1-азабіцикло[2,2,2]октан-3-ону у розчині у 150мл етилового етеру протягом 45 хвилин та суміш перемішують при -67°C протягом 3 годин. Додають 300мл насиченого водного розчину амоній хлориду, а потім 200мл концентрованого водного розчину натрій гідроксиду, водну фазу екстрагують хлороформом, а органічні фази сушать та концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 95/5/0,5, далі 80/15/1,5, сумішшю хлороформу, метанолу та аміаку. Це дає 19,7г продукту у формі аморфного твердого продукту.

3,2. 5-(2-бромпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ен.

9,4г (0,033моль) 3-гідрокси-3-(2-бромпіридин-5-іл)-1-азабіцикло [2,2,2] октану та 35мл концентрованої сульфатної кислоти вводять у тригорлу колбу на 100 мл та суміш гріють при 190°C протягом 1 годин 45. Суміш охолоджують та виливають у 400мл охолодженого льодом водного розчину натрій гідроксиду, водну фазу екстрагують хлороформом, та органічні фази сушать та випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 90/10/1 сумішшю хлороформу, метанолу та аміаку. Це дає 3,9г продукту у формі блідо-жовтого твердого продукту. Температура плавлення: 73-75°C.

3,3. Етандіоат 5-[2-(3-метилфеніл)піридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ен (1:1).

0,2г (0,75ммоль) 5-(2-бромпіридин-5-іл)-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ену, 3мл толуолу, 0,7мл 2М водного розчину натрій карбонату, 0,147г (1,05ммоль) 3-метилбензолборонової кислоти, 0,042г (0,04ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію та 0,7мл етанолу вводять послідовно у тубу на 10 мл та суміш гріють при 100°C протягом 15 годин. Водну фазу видаляють декантуванням та сирий продукт екстрагують на колонці зі смолою Dowex® послідовною

промивкою метанолом та далі хлороформом перед елюванням розчином аміаку. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 90/10/1 хлороформу, метанолу та аміаку. Це дає 0,167г продукту у формі масла, яке розчиняють у 2мл ізопропанолу для утворення етандіоату додаванням 0,051г (0,057ммоль) етандіонової кислоти у розчині в ізопропанолі. Це дає 0,188г кристалізованого продукту. Температура плавлення: 173-174°C.

Приклад 4 (сполука №26)

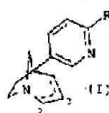
Гідробромід 5-[2-(3-флуорфеніл)піридин-5-іл]-1-азабіцикло[3,2,1]октан/2:1.

0,18г (0,51ммоль) етандіоату 5-[2-(3-флуорфеніл)піридин-5-іл]-1-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ену у розчині у 20мл метанолу вводять у посудину Парра на 250мл, та додають 0,36г 10% паладію, нанесеного на вугілля, та реакційну суміш далі піддають тиску 0,42МПа водню з перемішуванням при 45°C протягом 6 годин. Каталізатор збирають фільтруванням через діатомову землю, фільтрат концентрують під зниженим тиском, залишок переносять у 10мл Н водного розчину натрій гідрок-

сиду, та водну фазу екстрагують хлороформом, і сирий продукт очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 80/20/2 хлороформу, метанолу та аміаку. Це дає 0,085г продукту, дигідробромід якого отримують додаванням 0,107мл 33% розчину гідробромідної кислоти в оцтовій кислоті. Це дає 0,097г кристалів. Температура плавлення: 98-100°C.

Нижченаведена таблиця ілюструє хімічні структури та фізичні властивості деяких сполук винаходу. У колонці "R", " (+)" показує правообертальний енантіомер, "а" (-)" лівообертальний енантіомер; сполуки, не представлені у цій колонці, є рацематами. У колонці "=" число стосується позиції подвійного зв'язку у випадку 1-азабіциклооктену, а "-" стосується насиченого гетероцикл. У колонці "сіть", "-" стосується сполуки у формі основи, "HBr" стосується гідроброміду, а "окс." стосується оксалату. Показано відповідне молярне співвідношення кислота:основа. У колонці "M(°C)", " (d)" стосується температури плавлення з розкладанням.

Таблиця



№	R	=	Сіть	M(°C)
1	C ₆ H ₅	3	HBr 2:1	273-274
2	C ₆ H ₅	-	HBr 2:1	272-277
3	C ₆ H ₅	2	HBr 2:1	297-305
4	2,4-(OCH ₃) ₂ -піримідиніл	2	HBr 2:1	340 (d)
5	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	3	HBr 2:1	261-262
6	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	234-236
7	2-F-C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	157-158
8	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	173-174
9	3-F-C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	163-164
10	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	183-184
11	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	156-157
12	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	213-215
13	3-Тієніл	3	окс. 1:1	189-190
14	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	3	окс. 1:1	201-202
15	4-Cl-C ₆ H ₄		окс. 1:1	201-203
16	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	155-156

17	3-Піридиніл	3	окс. 1:1	183-184
18	5-Індоліл	3	окс. 1:1	253-254
19	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	окс. 1:1	205-207
20	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	3	окс. 1:1	192-193
21	4-Піридиніл	3	окс. 1:1	172-174
22	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	=	HBr 2:1	246-247
23	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	295-297
24	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	284-287
25	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	250-254
26	3-F-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	98-100
27	3-Тієніл	-	HBr 2:1	193-196
28	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	260-263
29	2-F-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	266-269
30	3-Піридиніл	-	HBr 3:1	256-260
31	4-Піридиніл	-	HBr 2:1	249-253
32	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	HBr 3:1	264-267
33	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	218-221
34	Br	-	HBr 2:1	234-236
35	Br	-	HBr 2:1	>350
36	4-Піперидиніл	-	HBr 3:1	289-292
37	3-Піперидиніл	-	HBr 3:1	261-265

38	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ (+)	—	—	125-129
39	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ (-)	—	—	125-129
40	S-F-C ₆ H ₄ (+)	—	—	68-70
41	3-F-C ₆ H ₄ (-)	—	—	68-70
42	2-Тієніл	—	HBr 2:1	251 (d)
43	2-Тієніл	3	HBr 2:1	246-247
44	5-CH ₃ -2-тієніл	3	HBr 2:1	237-238
45	5-CH ₃ -2-тієніл	3	HBr 2:1	210-211
46	5-Cl-2-тієніл	3	HBr 2:1	248-250
47	5-Cl-2-тієніл	3	HBr 2:1	258-259
48	2-Фурил	3	HBr 2:1	262-264
49	2-Фурил	—	HBr 2:1	132 (d)
50	5-Індоліл	—	окс. 1:1	268-269
51	2-Бензофурил	3	—	145-146
52	2-Бензофурил	—	HBr 2:1	303-305
53	2-Піроліл	3	HBr 2:1	265-266
54	2-Піроліл	—	окс. 1:1	95-97
55	2-Бензотієніл	3	—	165-166
56	2-Бензотієніл	—	HBr 2:1	311-313
57	3-Фурил	3	HBr 2:1	291-294
58	3-Фурил	—	HBr 2:1	313-315
59	4-CH ₃ -3-піридиніл	—	HBr 2:1	268-270
60	3,5-(CH ₃) ₂ -1,2-оксазол	—	HBr 2:1	116-117
61	3,5-(CH ₃) ₂ -1,2-оксазол	3	HBr 2:1	250-252
62	2,4-(CH ₃ O) ₂ -піримідин-5-іл	—	окс.	70-72
63	4-CH ₃ -2-тієніл	—	HBr 2:1	336-338
64	4-CH ₃ -2-тієніл	3	HBr 2:1	284-285
65	1-Дибензофурил	—	HBr 2:1	188-189
66	1-Дибензофурил	3	HBr 2:1	302-304
67	1-Феноксатініл	3	HBr 2:1	292-293
68	1-Феноксатініл	—	HBr 1:1	200-203
69	8-Хінолеїніл	—	HBr 2:1	206-208
70	8-Хінолеїніл	3	HBr 2:1	309-310
71	3-Бензотієніл	—	HBr 2:1	222-223
72	3-Бензотієніл	3	окс. 1:1	80-82

Сполуки представленого винаходу вивчені стосовно їх спорідненості до нікотинних рецеп-

торів, що містять субелемент $\alpha_4\beta_2$, використовуючи способи, описані Anderson та Arneric у Eur. J.

Pharmacol. (1994), 253

.261 та Hall et al. у Brain Res. (1993), 600, 127. Самців щурів Sprague Dawley масою від 150 до 200г обезголюють та цілий мозок швидко видаляють, гомогенізують у 15 об'ємах 0,32М розчину сахарози при 4°C та далі центрифугують при 1000g протягом 10 хвилин. Гранулу видаляють та супернатант центрифугують при 20000g протягом 20 хвилин при 4°C. Гранулу збирають та гомогенізують за допомогою млина Polytron™ у 15 об'ємах бідистилату при 4°C, далі центрифугують при 8000g протягом 20 хвилин. Гранулу видаляють та супернатант і зовнішній шар (світлий шар кров'яного згустку) центрифугують при 40000g протягом 20 хвилин та гранулу збирають і суспендують у 15мл бідистилату та центрифугують знов при 40000g перед зберіганням при -80°C. На добу експерименту тканину повільно розморожують та суспендують у 3 об'ємах буферу. 150мкл цієї суспензії мембран інкубують при 4°C протягом 120 хвилин у присутності 100мкл 1нМ [³H]-цитизину у кінцевому об'ємі буферу 500мкл, у присутності або відсутності тест-сполуки. Реакцію зупиняють фільтруванням через фільтри Whatman GF/B™, попередньо оброблені поліетиле-німіном, фільтри промивають двічі, кожного разу 5мл буферу при 4°C, та радіоактивність на фільтрі вимірюють рідинною сцинтиграфією. Неспецифічне зв'язування у присутності 10мкМ (-)-нікотину визначають; неспецифічне зв'язування представляє від 75 до 85% загального зв'язування, зібраного на фільтрі. Для кожної концентрації дослідженої сполуки визначають процент інгібування специфічного зв'язування [³H]-цитизину, та далі розраховують величину IK_{50} , концентрацію сполуки, яка інгібує 50% специфічного зв'язування.

Величина IK_{50} для сполук винаходу з найвищою спорідненістю складає від 0,01 до 10мкМ.

Сполуки винаходу також досліджували стосовно їх спорідненості до нікотинових рецепторів, що містять субелемент α_7 , використовуючи способи, описані Mark та Collins у J. Pharmacol. Exp. Ther. (1982), 22, 564 та Marks et al. у Mol. Pharmacol. (1986), 30, 427. Самців щурів OFA масою від 150 до 200г обезголюють та цілий мозок швидко видаляють, гомогенізують у 15 об'ємах 0,32М розчину сахарози при 4°C та далі центрифугують при 1000g протягом 10 хвилин. Гранулу видаляють та супернатант центрифугують при 8000g протягом 20 хвилин при 4°C. Гранулу збирають та гомогенізують за допомогою млина Polytron™ у 15 об'ємах бідистилату при 4°C, далі центрифугують при 8000g протягом 20 хвилин. Гранулу видаляють та супернатант і зовнішній шар (світлий шар кров'яного згустку) центрифугують при 40000g протягом 20 хвилин, та гранулу збирають та суспендують у 15мл бідистилату та центрифугують знов при 40000g перед зберіганням при -80°C. На добу експерименту тканину повільно розморожують та суспендують у 5 об'ємах буферу. 150мкл цієї суспензії мембран попередньо інкубують при 37°C протягом 30 хвилин у темряві у присутності або відсутності тест-сполуки. Мембрани далі інкубують протягом 60 хвилин при 37°C у темряві у присутності 50мкл

1нМ [³H]-бунгаротоксину у кінцевому об'ємі 250мкл 20мМ буферу ГЕПЕС, 0,05% поліетиле-німіну. Реакцію зупиняють фільтруванням через фільтри Whatman GF/C™, попередньо оброблені поліетиле-німіном протягом 3 годин 0,05% поліетиле-німіну. Фільтри промивають двічі, кожного разу 5мл буферу при 4°C, а радіоактивність на кожному фільтрі вимірюють рідинною сцинтиграфією. Неспецифічне зв'язування у присутності 1мкМ α -бунгаротоксину визначають; неспецифічне зв'язування представляє приблизно 60% загального зв'язування, зібраного на фільтрі. Процент інгібування специфічного зв'язування [³H]-бунгаротоксину визначають для кожної концентрації дослідженої сполуки, а далі розраховують величину IK_{50} , концентрацію сполуки, яка інгібує 50% специфічного зв'язування.

Величини IK_{50} для сполук винаходу з найвищою спорідненістю складають від 0,005 до 20мкМ.

Вищенаведені результати свідчать, що сполуки винаходу є лігандами нікотинових рецепторів. Деякі з них є селективними стосовно рецепторів, що містять субелементи α_7 , а мають змішану природу стосовно рецепторів типу $\alpha_4\beta_2$ та α_7 .

Результати тестів підказують застосування сполук при лікуванні чи попередженні розладів, пов'язаних з дисфункцією нікотинових рецепторів, зокрема на рівні центральної нервової системи.

Ці розлади включають шкідливі когнітивні зміни, більш конкретно шкідливі зміни пам'яті, а також шкідливі зміни уваги, пов'язані з хворобою Альцгеймера, патологічним старінням (асоційовані з віком порушення пам'яті, ААМІ), синдромом Паркінсона, тризомією 21 (синдромом Дауна), алкогольним синдромом Козакова або мультіінфарктною деменцією, MDI.

Сполуки винаходу могли б також бути корисними при лікуванні моторних розладів, що спостерігають при хворобі Паркінсона або інших неврологічних хворобах, як-то хорея Гентингтона, синдром Туретта, пізня дискінезія та гіперкінезія.

Сполуки винаходу можуть також здійснювати цілюще або симптоматичне лікування гострих нейродегенеративних патологій, як-то інсульту та випадки церебральної гіпоксії, та хронічних нейродегенеративних патологій, як-то хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона. їх можна застосовувати у випадках психіатричної патології: шизофренія, депресія, тривожність, приступи паніки, або нав'язлива або компульсивна поведінка.

Вони можуть попереджати симптоми внаслідок відвикання від тютюну або спирту, або різних речовин, що викликають звикання, як-то кокаїн, ЛСД, конопля, бензодіазепіни.

Відтак представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять ефективну дозу щонайменше одної сполуки винаходу у формі основи або солі або фармацевтично прийнятної сольоват, або у суміші, де прийнятно, з придатними ексципієнтами.

Вибір вказаних ексципієнтів залежить від по-

трібного способу застосування та фармацевтичного формату.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть відтак бути призначеними для перорального, сублінгвального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, місцевого, інтратрахеального, інтраназального, трансдермального, ректального, або внутрішньоочного застосування.

Прикладами можливих унітарних форм застосування є таблетки, желатинові капсули, гранули, порошки, розчини або суспензії для перорального застосування або ін'єкцій, трансдермальні пластири або супозиторії. Мазі, лосьйони та колірит можуть бути призначеними для місцевого застосування.

Вказані унітарні форми дозують для забезпечення добового застосування від 0,01 до 20мг активної речовини на кг маси тіла, залежно від фармацевтичної дозованої форми.

Для отримання таблетки до активної речовини додають наступні матеріали, мікронізовані або немікронізовані: фармацевтичний наповнювач, який може складатися з розріджувачів, як-то лактоза, крохмаль, або мікрокристалічна целюлоза, або композиційні ад'юванти, як-то зв'язуючі (полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза, тощо), ковзні засоби, як-то оксид силіцію, змашувачі, як-то магній стеарат, стеаринова кислота, гліцерин-трибегенат, натрій стеарилфумарат. Змочувальні або поверхнево-активні засоби, як-то натрій лаурилсульфат, можна додавати також.

Можливими способами отримання є безпосереднє таблетування, сухе гранулювання, вологе гранулювання або гаряче плавлення. Таблетки можуть бути непокритими, покритими цукром, наприклад сахарозою, або покритими різними полімерами чи іншими прийнятними матеріалами, їх можна створювати для забезпечення швидкого, затриманого або подовженого вивільнення активної речовини за допомогою полімерних матриць або конкретних полімерів, застосовуваних у покритті.

Для отримання желатинових капсул, активну речовину змішують з сухими фармацевтичними наповнювачами (просте змішування, сухе або вологе гранулювання, або гаряче плавлення), або рідкими або напівтвердими фармацевтичними

ми наповнювачами. Желатинові капсули можуть бути твердими або м'якими та можуть мати покриття з тонкої плівки, так, щоб мати швидку, подовжену або затриману активність (наприклад, для форми з ентросоліюбильним покриттям).

Композиція у формі сиропу чи еліксиру або для застосування у формі крапель може включати активну речовину у поєднанні з підсолоджувачем, переважно малокалорійним підсолоджувачем, метилпарабеном або пропілпарабеном, як антисептиком, ароматизатори та барвники.

Водо-дисперсивні гранули та порошки можуть включати активну речовину у суміші з диспергувальними або змочувальними засобами, або диспергувальними засобами, як-то полівінілпіролідон, а також з підсолоджувачами та ароматизаторами.

Для ректального застосування отримують супозиторії, отримані із зв'язуючими, які плавляться при ректальній температурі, наприклад масло какао або поліетиленгліколь.

Для парентерального застосування отримують водні суспензії, ізотонічні розчини солі або стерильні розчини для ін'єкцій, що містять фармакологічно сумісні диспергувальні засоби та/або змочувальні засоби, наприклад пропіленгліколь або бутіленгліколь.

Активну речовину можна також формувати як мікрокапсули, як варіант, з одним або більше наповнювачами або адитивами або крім того з полімерною матрицею або з циклодекстрином (трансдермальні пластири або форми з подовженим вивільненням).

Місцеві композиції винаходу включають середовище, сумісне зі шкірою. Їх можна забезпечити зокрема у формі водних, спиртових або водно-спиртових розчинів, гелів, емульсій вода-у-маслі або масло-у-воді, що мають вигляд крему або гелю, мікроемульсій чи аерозолів, або у формі везикулярних дисперсій, що містять іонні та/або неіонні ліпіди. Ці фармацевтично дозовані форми отримують звичайними способами.

Кінцево, фармацевтичні композиції винаходу можуть включати на додаток до сполук загальної формули (I), інші активні речовини, які можна використовувати при лікуванні вищезазначених розладів та хвороби.