



(19) **UA** (11) **58 476** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 451/02, 405/12, A 61K**
31/36

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000041930, 07.10.1998

(24) Дата начала действия патента: 15.08.2003

(30) Приоритет: 09.10.1997 FR 97/12580
09.10.1997 FR 97/12583

(46) Дата публикации: 15.08.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/FR98/02137, 19981007

(72) Изобретатель:

Марабу Бенуа, FR,
Севрен Мирей, BE,
Жорж Паскаль, BE,
Мерли Жан-Пьер, FR,
Де Перетти Даниель, FR,
Руа Жоселин, FR,
Машник Девид, FR

(73) Патентовладелец:

САНОФИ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 8-АЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНЕ-3-МЕТАНАМИНА, ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ
В ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Соединение общей формулы (1)

в которой U представляет группу общей
формулы (A) ли (B)

(A), (B)

в которой V – атом водорода или галогена,
(C₁-C₃)алкил или один или два (C₁-C₃)алкоксила,
каждый с W и X, соответственно, представляет два
атома кислорода или атом кислорода и группу CH₂,
или группу CH₂ и атом кислорода, или атом
кислорода и группу CO, n – 0 ли 1, R – пропил,
когда U – 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил общей

формулы (A), или атом водорода ли
(C₁-C₃)алкил, когда U – гетероциклическая группа
общей формулы (B), Y – один или более атомов
или групп, которые выбраны из водорода,
галогена, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкоксила, а Z –
два атома водорода или атом кислорода.

Официальный бюллетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2003, N 8, 15.08.2003. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **58 476** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 451/02, 405/12, A 61K**
31/36

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000041930, 07.10.1998

(24) Effective date for property rights: 15.08.2003

(30) Priority: 09.10.1997 FR 97/12580
09.10.1997 FR 97/12583

(46) Publication date: 15.08.2003

(86) PCT application:
PCT/FR98/02137, 19981007

(72) Inventor:

Marabout Benoit, FR,
Sevrin Mireille, BE,
George Pascal, BE,
Merly Jean-Pierre, FR,
De Peretti Daniele, FR,
ROY Jocelyne, FR,
Machnik David, FR

(73) Proprietor:

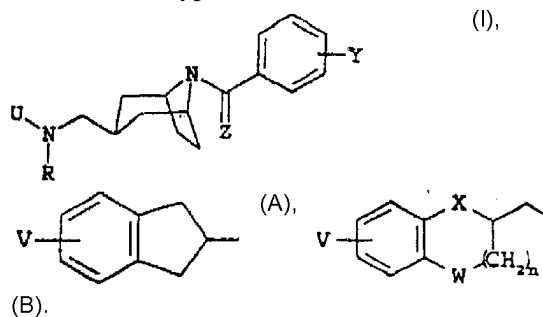
SANOFI-SYNTHALABO, FR

(54) **8-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE-3-METHANAMINE DERIVATIVES, ITS PREPARATION AND APPLICATION IN therapeutics**

(57) Abstract:

The invention concerns compounds of general formula (I) in which U represents a group of general formulae (A) or (B), formulae in which V represents a hydrogen or halogen atom, a (C₁-C₃) alkyl group or one or two (C₁-C₃) alkoxy groups; W and X represent each, respectively, either two oxygen atoms, or an oxygen atom and CH₂ group, or a CH₂ group and an oxygen atom, or an oxygen atom and a CO group: n represents 1 or 2; R represents either a propyl group when U represents a group of general formula (A), or a hydrogen atom, or a (C₁-C₃) alkyl group when U represents a group of general formula (B), Y represents one or several atoms or groups selected among the following: hydrogen, halogen, (C₁-C₃) alkyl and (C₁-C₃) alkoxy or the groups selected among: hydrogen, halogen, (C₁-C₃) alkyl

and (C₁-C₃) alkoxy; Z represents two hydrogen atoms or one oxygen atom.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 8, 15.08.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **58 476** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 451/02, 405/12, A 61K**
31/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000041930, 07.10.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 09.10.1997 FR 97/12580
09.10.1997 FR 97/12583

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.08.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/FR98/02137, 19981007

(72) Винахідник(и):

Марабу Бенуа , FR,
Севрен Мірей , BE,
Жорж Паскаль , BE,
Мерлі Жан-П'єр , FR,
Де Перетті Даніель , FR,
Руа Жоселін , FR,
Машнік Девід , FR

(73) Власник(и):

САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ПОХІДНІ 8-АЗАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНЕ-3-МЕТАНАМІНУ, ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

Сполука загальної формули (I)

,
в якій U представляє групу загальної формули
(A) чи (B)

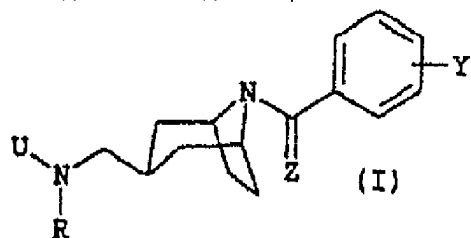
(A), (B)

в якій V - атом гідрогену чи галогену,
(C₁-C₃)алкіл або один чи два (C₁-C₃)алкоксили,
кожний з W та X, відповідно, представляє два
атоми оксигену або атом оксигену та групу CH₂,

або групу CH₂ та атом оксигену, або атом
оксигену та групу CO, n - 0 чи 1, R - пропіл,
коли U - 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл загальної
формули (A), або атом гідрогену чи (C₁-C₃)алкіл,
коли U - гетероциклічна група загальної формули
(B), Y - один чи більше атомів або груп, що
вибрані з гідрогену, галогену, (C₁-C₃)алкілу та
(C₁-C₃)алкоксили, а Z - два атоми гідрогену чи
атом оксигену.

Опис винаходу

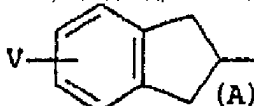
Згідно з винаходом запропоновано сполуки загальної формули (I)



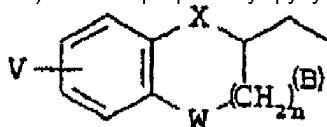
в якій

U представляє

A) 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл загальної формули (A)



B) або гетероциклічну групу загальної формули (B)



в якій

V - атом гідрогену чи галогену, (C₁-C₃)алкіл або один чи два (C₁-C₃)алкоксила,

Кожний з W та X, відповідно, представляє два атоми оксигену, або атом оксигену та групу CH₂, або групу CH₂ та атом оксигену, або атом оксигену та групу CO,

n-0 чи 1,

R - пропіл, в якому U - 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл загальної формули (A), або атом гідрогену чи (C₁-C₃)алкіл, коли U представляє 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл загальної формули (A), або атом гідрогену чи (C₁-C₃)алкіл, коли U - гетероциклічна група загальної формули (B),

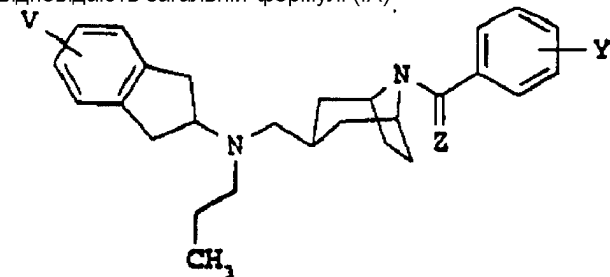
Y - один чи більше атомів або груп, що вибрані з гідрогену, галогену, (C₁-C₃)алкіла та (C₁-C₃)алкоксила,

Z - два атоми гідрогену чи атом оксигену.

Сполуки згідно з винаходом можуть існувати як два геометричних ізомери, в ізомері A чи ендо група CH₂ в положенні 3 кільцевої системи тропану (азабіциклооктану) знаходиться в аксіальній позиції, а в ізомері B чи екзо група CH₂ в положенні 3 кільцевої системи тропану (азабіциклооктану) знаходиться в екваторіальній позиції, так званій конформації "крісла" піперидиновій складовій кільцевої системи тропану.

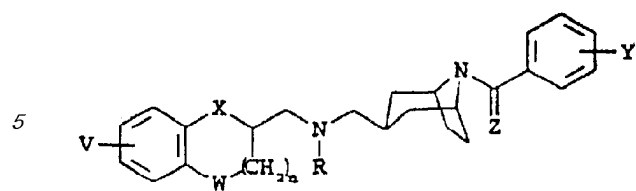
Сполуки згідно з винаходом можуть існувати також у формі основ чи солей приєднання кислот.

Коли U представляє 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл загальної формули (A), сполуки згідно з винаходом відповідають загальній формулі (IA).



їх можна виготовити описаним нижченаведеною схемою 1A способом.

U A 5 8 4 7 6 C 2



10

15

20

25

30

35

40

45

50

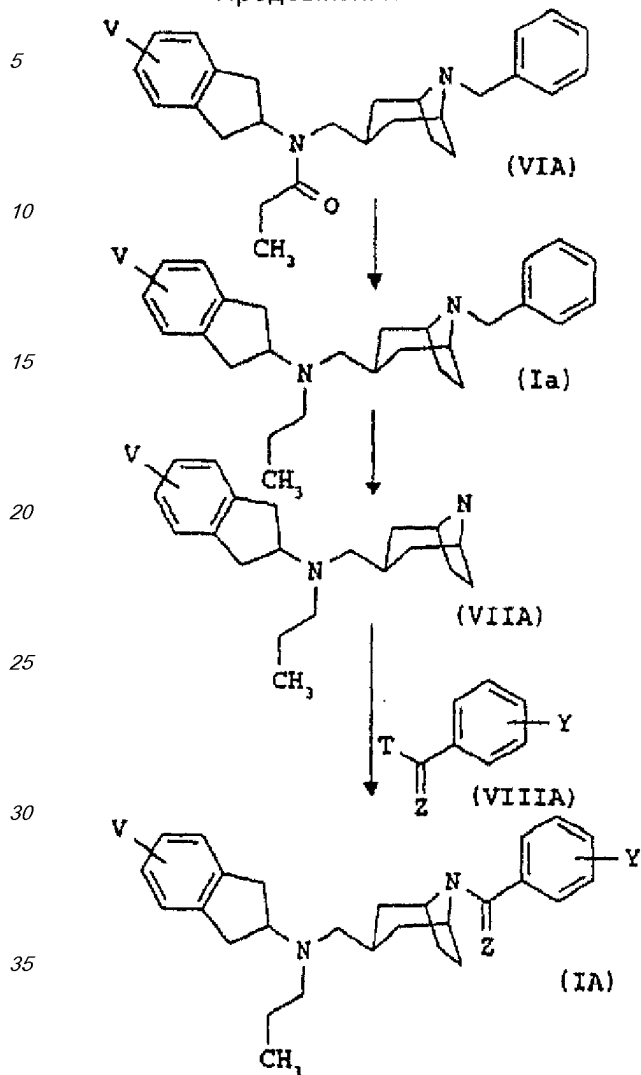
55

60

65

U A 5 8 4 7 6 C 2

Продовження схеми 1А



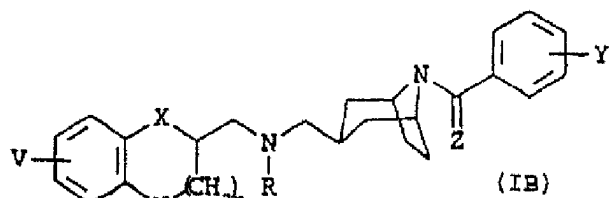
Етил[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат] формули (IIA) реагує з амідом диметилалюмінію, який попередньо виготовлено з триметилалюмінію та похідного 2,3-дигідро-1Н-інден-2-аміну загальної формули (IIIA), в якому V визначено вище, в інертному розчиннику, наприклад, толуолі, при температурі 0-100°C, з отриманням сполуки загальної формули (IIIA), яку відновлюють змішаним гідридом лужного металу, наприклад, алюмогідридом літію в етерному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при температурі 0-60°C, з отриманням сполуки загальної формули (VA). Цю сполуку ацилюють, використовуючи пропанолхлорид, в хлорованому розчиннику, наприклад, дихлорметані, у присутності такої основи, як тріетиламін, при температурі 0-40°C, з отриманням сполуки загальної формули (VIA), яку відновлюють змішаним гідридом лужного металу, наприклад, алюмогідридом літію в етерному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при температурі 0-60°C, з отриманням сполуки загальної формули (Ia), що відповідає загальній формулі (IA), коли Y - атом гідрогену, а Z - два атоми гідрогену. Для виготовлення іншої сполуки загальної формули (Ia) проводять дебензилювання, наприклад, каталітичним гідруванням, з отриманням аміну загальної формули (VIIA). а під кінець цей амін реагує з хлорангідридом загальної формули (VIII A), в якій Y визначено вище, Z - атом оксигену, а T - атом хлору, в хлорованому розчиннику, наприклад, дихлорметані, у присутності такої основи, як тріетиламін, при температурі 20-40°C, або галогенованим похідним загальної формули (VIII A), в якій Y визначено вище, Z - два атоми гідрогену, а T - атом галогену, в апротонному розчиннику, наприклад,

N,N-диметилформаміді, у присутності такої основи, як карбонат калію, при температурі 20-100°C

2,3-дигідро-1Н-інден-2-амін загальної формули (IIIA), в якому X - гідроген, є комерційно доступним, заміщені похідні 2,3-дигідро-1Н-інден-2-аміну загальної формули (IIIA) можна виготовити аналогічними описаним в Can.J.Chem. (1974) 52 381-389 способами.

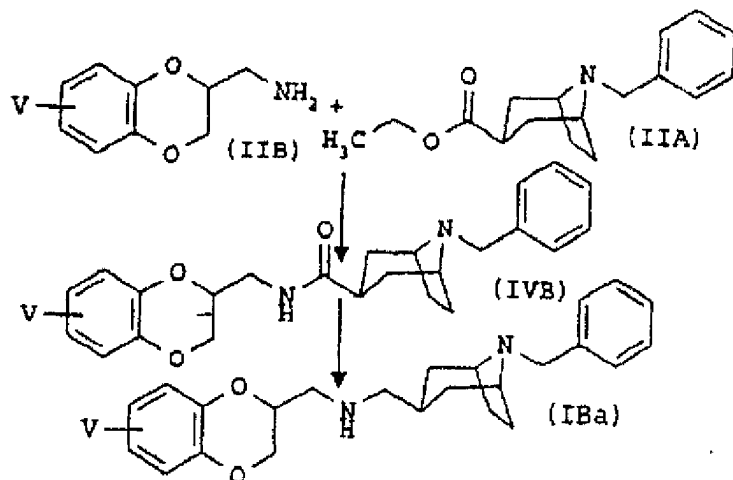
Етил[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат] формули (IIA) можна виготовити аналогічними описаним в J.Med.Chem. (1994) 37 2831 способом.

Коли U представляє гетероциклічну групу загальної формули (B), сполуки згідно з винаходом відповідають загальній формулі (IB)



їх можна виготовити описаними нижченаведеними схемами 1В-3В способами.

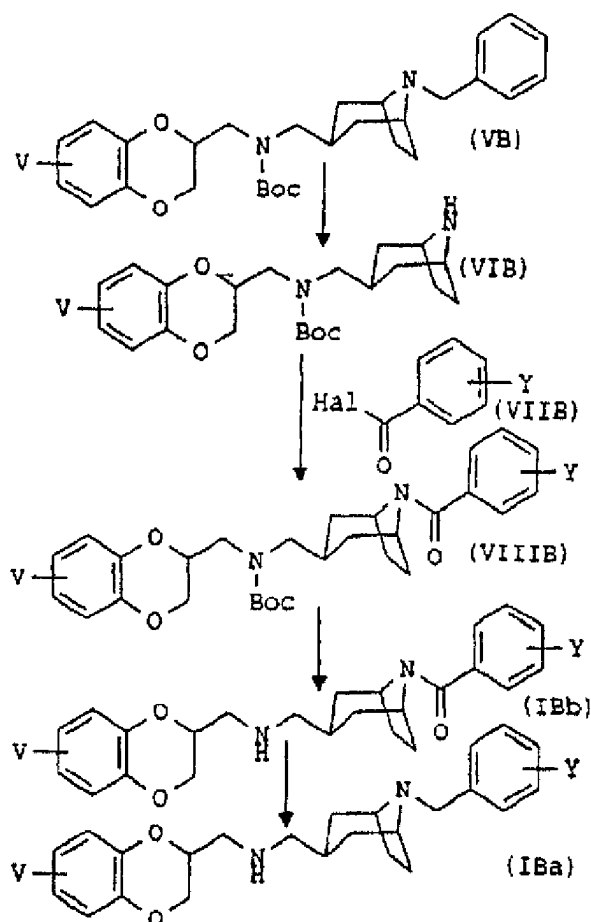
Схема 1Вa



Згідно зі схемами 1Вa, 1Вb та 1Вс сполуки загальної формули (1В), в яких W та X - атоми оксигену, а n-1, виготовляють реакцією етил[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксилату] формули (IIA) з амідом диметилалюмінію, який попередньо виготовлено з триметилалюмінію та похідного 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-метанаміну загальної формули (IIB), в якому V визначено вище, в такому інертному розчиннику, як толуолі, при температурі 0-100°C, з отриманням сполуки загальної формули (IVB), яку відновлюють змішаним гідридом лужного металу, наприклад, алюмогідридом літію в етерному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при температурі 0-60°C, з отриманням сполуки загальної формули (1Вa). Цю сполуку ацилюють, використовуючи пропанолхлорид, в хлорованому розчиннику, наприклад, дихлорметані, у присутності такої основи, як тріетиламін, при температурі 0-40°C, з отриманням сполуки загальної формули (1Вa), що відповідає загальній формулі (1В), де R та Y - атоми гідрогену, а Z - два атоми гідрогену,

Якщо потрібна кінцева сполука, в якій R - атом гідрогену чи алкіл, сполуку загальної формули (1Вa) обробляють далі одним з описаних схемами 1Вb чи 1Вс способів.

Схема IBb

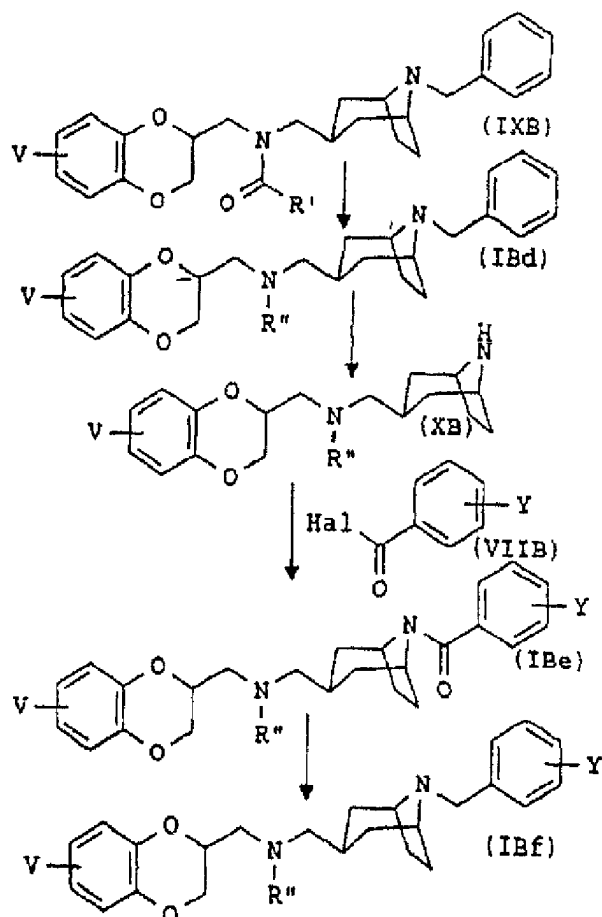


За схемою IBb починають з протектування вторинної аміної функціональної групи сполуки загальної формули (IBa) дією біс(1,1-диметилетил)дикарбонату в такому хлорованому розчиннику, як дихлорметан, з отриманням сполуки загальної формули (VB), в якій Boc - 1,1-диметилетоксикарбоніл. Цю сполуку дебензилюють каталітичним гідруванням з отриманням сполуки загальної формули (VIB), яка далі реагує з хлорангідридом загальної формули (VIIB), в якій Y визначено вище, а Hal - атом галогену, в хлорованому розчиннику, наприклад, дихлорметані, у присутності такої основи, як тріетиламін, при температурі 20-40°C. Отримують сполуку загальної формули (VIIIB), вторинну змінну функціональну групу якої депротектують трифлуороцтовою кислотою з отриманням сполуки загальної формули (IBb).

За бажанням, наприкінці цю сполуку відновлюють змішаним гібридом лужного металу, наприклад, алюмогібридом літію в етерному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Отримують сполуку загальної формули (IBa).

За схемою IBc сполуку загальної формули (IBa) ацилюють, використовуючи ацетоутворюючий змішаний ангідрид або (C₂-C₃)хлорангідрид, в такому хлорованому розчиннику, як дихлорметан, у присутності такої основи, як тріетиламін, з отриманням сполуки загальної формули (IXB), в якій R' - атом гідрогену або метил чи етил, цю ациловану сполуку відновлюють змішаним гібридом лужного металу, наприклад, алюмогібридом літію в етерному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, з отриманням сполуки загальної формули (IBd), в якій R'' - (C₁-C₃)алкіл.

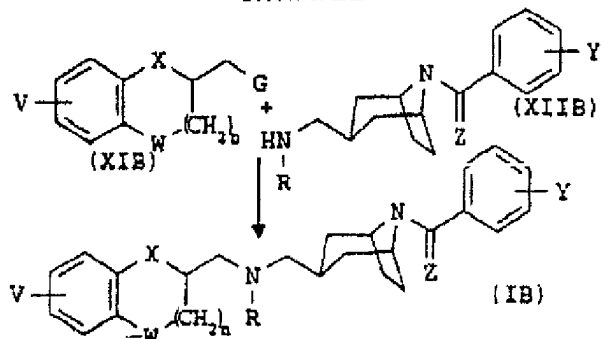
Схема IBc



Цю сполуку далі оорощають як показано для сполуки загальної формули (VB), за винятком, безумовно, операції депротектування аміну.

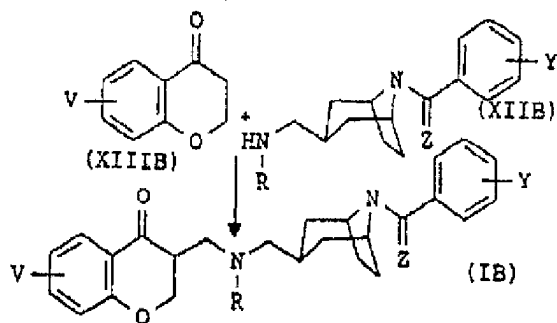
Згідно зі схемою 2B сполуки загальної формули (IB), в яких X - атом оксигену, W - атом оксигену чи група CH_2 , R - атом гідрогену, а n-1, виготовляють реакцією сполуки загальної формули (XIIB), в якій V визначено вище, а G - така відщеплювальна група, як атом галогену або ме-тансульфонілоксил чи 4-бензолсульфонілоксил, з 8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-аміном загальної формули (XIIIB), в якій Y, Z та R визначено вище, у такому розчиннику, як ацетонітрил, у присутності такої основи, як карбонат калію.

Схема 2B



Згідно зі схемою 3B сполуки загальної формули (IB), в яких X - група CO, W - атом оксигену, R - атом гідрогену, а n-1, виготовляють реакцією сполуки загальної формули (XIIIB), в якій V визначено вище, з параформальдегідом та 8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-аміном загальної формули (XIIIB), в якій Y, Z та R визначено вище, у такому розчиннику, як 2-пропанол, у присутності каталітичної кількості гідрохлоридної кислоти.

Схема 3В



Використовувані в ілюстрованих схемами ІВ-3В способах вихідні сполуки комерційно доступні, або їх можна виготовити аналогічними описаним в літературі, зокрема патентних заявках EP-0193400 і EP-0013138 та J.Med.Chem. (1989) 32 1402 і J.Med.Chem. (1994) 37 2831 способами.

Нижченаведені приклади ілюструють виготовлення ряду сполук згідно з винаходом. Мікроаналіз на елементи та спектри ІК та ЯМР підтверджують структуру отриманих сполук,

Вказані в дужках номери відповідають номерам в 1-й колонці нижченаданих таблиць А та В.

В назвах речовин дефіс "-" є частиною назви, а риска "-" використана для переносу, при відсутності якого її треба знищити, замінювати її дефісом чи проміжком не можна.

8 Приклад 1А (Сполука №4А). (Е)-2-бутендіоат екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-(4-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (5:2).

1А.1. Екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксамід 20мл толуолу вносили у тригорлу колбу на 250мл з круглим дном під атмосферою аргону, повільно додали 1,48г (20,4 ммоль) 2М розчину триметилалюмінію у гептані, суміш охолоджували до 0°C на бані з льоду, води та солі, краплями додали 3,64г (27,4 ммоль) 2,3-дигідро-1Н-інден-2-аміну, суміш гріли при 50°C протягом кількох хвилин, потім додали при цій температурі 3,6г (13,2 ммоль) етил 8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксилату та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до 0°C і гідролізували додаванням 24мл води, утворену суміш фільтрували через інфузорну землю, фільтрат сушили сульфатом натрію та фільтрували, а розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 97/3→93/7. Отримали 4,56г твердої речовини. Т.пл.: 129°C.

1 А.2. (Е)-2-бутендіоат екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну (2:1) 0,56г (14,7 ммоль) алюмогідриду літію суспендували в 30мл тетрагідрофурану, внесли у тригорлу колбу на 250мл з круглим дном під атмосферою аргону, суміш охолоджували до 0°C, додали 2,65г (7,35 ммоль) розчиненого в 50мл тетрагідрофурану екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксаміду та суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш охолоджували до 0°C, надлишок гідриду гідролізували 1Н водним гідроксидом натрію, нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням, фільтрат сушили сульфатом натрію. Цей розчин фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Отримали 2,55г маслянистого продукту. Його сіль виготовили додаванням 1,7г (14,7 ммоль) розчиненої в 200мл етанолу фумарової кислоти до розчину 2,55г основи на 50мл етанолу, розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок перекристалізовували з суміші метанолу та етанолу 4/1. Отримали 2,9 г фумарату. Т.пл.: 216,5-219°C.

1 А.3. Гідрохлорид екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-[[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл-метил]пропанаміду 0,95г (2,74 ммоль) екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну розчиняли в 15мл дихлорметану, у тригорлу колбу вносили на 250мл з круглим дном під атмосферою аргону, додали 0,31г (3,02 ммоль) тріетиламіну, а під кінець краплями 0,27г (2,88 ммоль) - пропаноліхлорид у розчині в 5мл дихлорметану, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, промивали тричі по 50мл води, органічну фазу сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 98/2→92/8. Отримали 0,9г основи. Гідрохлорид виготовили додаванням 25мл 0,1 Н розчину гідрохлоридної кислоти у 2-пропанолі до розчину 0,9г (22,4 ммоль) основи у 10 мл етилацетату. Розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок перекристалізовували з суміші етилацетату та 2-пропанолу 9/1. Отримали 0,65г твердої білої речовини. Т.пл.: 208-210°C.

1 А.4. (Е)-2-бутендіоат екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (5:2) 0,34г (8,94 ммоль) алюмогідриду літію суспендували в 20мл тетрагідрофурану, вносили у тригорлу колбу на 250мл з круглим дном під атмосферою аргону, суміш охолоджували до 0°C, додали розчину 1,8г (4,47 ммоль) екзо-Н-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-[[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]метил]пропанаміду в 40мл тетрагідрофурану та суміш гріли під зворотним холодильником протягом 6 годин. Суміш охолоджували до 0°C, надлишок гідриду гідролізували 1 Н водним гідроксидом натрію, нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням, фільтрат сушили сульфатом натрію і розчин фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримавши 1,6г маслянистого продукту.

Дифумарат виготовили додаванням розчину 0,96г (8,24 ммоль) фумарової кислоти в 250мл етанолу до

розчину 1,6г (4,12 ммоль) основи у 100мл етанолу. Розчинник випарювали під зниженим тиском, а твердий залишок перекристалізовували з 95/5 суміші етанолу та метанолу.

Після фільтрування та сушки отримали 1,3г фумарату (5:2). Т.пл.: 190-192°C

- 5 Приклад 2А (Сполука №5А) (Е)-2-бутендіоат
екзо-8-[(4-хлорфеніл)метил]-N-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (2:1)
2А.1. Екзо-N-{2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін (Е)-2-бутендіоат
суспензію 1,75г (4,5 ммоль)
екзо-N-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну у 40мл
10 етанолу, додали 0,5г 10% паладію на вугіллі та проводили гідрування в апараті Парра, при тиску приблизно 0,32МПа і 45°C. Після охолодження до кімнатної температури, каталізатор відділяли фільтруванням, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а маслянистий залишок переносили у водний розчин аміаку та екстрагували діетиловим етером. Органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Отримали 1,1г маслянистого жовтого залишку, який використовували без
15 подальшої очистки на наступному етапі. 2А.2. Е)-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну (2:1) 2.94г (9,8 ммоль) екзо-N-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну розчиняли в 45мл N,N-диметилформаміду, у тригорлу колбу на 100мл з круглим дном під атмосферою аргону вносили 2,2г (10,7 ммоль) 1-бромметил-4-хлорбензолу, 2,7г (19,6 ммоль) гідрокарбонату калію та 0,1г йодиду натрію, а потім суміш гріли при 60°C протягом 3 годин. Суміші давали охолонути та виливали у 150мл льодяної води і екстрагували
20 етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 100/0→90/10 сумішшю дихлорметану та метанолу. Отримали 4,0г основи, фумарат якої виготовили додаванням розчину 2,1г (18,8 ммоль) фумарової кислоти в 50мл етанолу до розчину 4,0г (9,4 ммоль) основи у 100 мл етанолу, розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок перекристалізовували з етанолу. Отримали
25 2,62г твердої білої речовини. Т.пл.: 198-199°C.

- Приклад 3А (Сполука № 3А) Гідрохлорид
екзо-8-(3-хлорбензоїл)-N-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну 0.75г
(2,51 ммоль) екзо-N-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну розчиняли в
30 18мл дихлорметану, вносили під атмосферою аргону у тригорлу колбу на 50мл з круглим дном, додали 0,51г (5,03 ммоль) тріетиламіну, потім повільно додавали 0,88г (5,02 ммоль) 3-хлорбензоїлхлориду, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш виливали у 100мл води та екстрагували етилацетатом, органічну фазу відділяли, промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 99/1→98/2 сумішшю дихлорметану та метанолу.
35 0,2г основи отримали, гідрохлорид, який виготовили додаванням 5мл 0,1 N розчину гідро-хлоридної кислоти у 2-пропанол до розчину 0,2г (0,42 ммоль) основи у 10мл етилацетату, розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок перекристалізовували з суміші етилацетату та 2-пропанолу 95/5. Отримали 0,1г твердої білої речовини, Т.пл.: 213-215°C.

- Приклад 4А (Сполука № 14А). екзо-N-(4. 7-Диметокси-2. 3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін (Е)-2-бутендіоат(2:1),
40 4А. 1. екзо-N-(4.7-диметокси-2.3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2.1]октан-3-метанамін (Е)-2-бутендіоат(2:1),
Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2.1]октан-3-метанамін Описаним в прикладі 1А.1 способом, починаючи з 4.64г (24 ммоль) 4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-аміну та 3,8г (13,9 ммоль) етил[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксилату], отримали 4,1г твердої речовини, яку
45 використовували без подальшої очистки на наступному етапі.
4А.2.
екзо-N-(4.7-Диметокси-2.3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін Використовуючи описаний в прикладі 1А.2 спосіб, починаючи з 4,85г (11,5 ммоль) екзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-карбоксаміду та
50 0,88г (23 ммоль) алюмогідриду літію, отримали 4,6г маслянистого продукт, який використовували без подальшої очистки на наступному етапі.
4А.3.
екзо-N-(4.7-Диметокси-2.3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-[[8-(Фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]метил]пропанам ід Використовуючи описаний в прикладі 1А.3 спосіб, починаючи з 4,6г (11,3 ммоль)
55 екзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну, 1,3г (12,8 ммоль) тріетиламіну та 1,13 (12,2 ммоль) пропаноїлхлорид, та після очистки хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 98/2→92/8, отримали 4,7г маслянистого продукту, який використовували без подальшої очистки на наступному етапі.

- 4А.4 (Е)-2-бутендіоат екзо-N-(4/7-диметокси-2. 3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну(2:1) Використовуючи описаний в прикладі 1А.4 спосіб, починаючи з 4,7г (10,1 ммоль) екзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-[[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]метил]пропанам іду і 0,78г (20,6 ммоль) алюмогідриду літію, та після очистки хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 96/4→88/12, отримали 4,5г сполуки у формі жовтого масла. 1,0г
60 (2,23 ммоль) цього продукту розчиняли в 100мл етанолу, додали розчин 0,52г (4,46 ммоль) фумарової кислоти в 100мл етанолу, розчинник випарювали під зниженим тиском, а твердий залишок перекристалізовували з
65

етанолу. Отримали 0,68г фумарату (2:1). Т.пл.: 187-189°C,

Приклад 5А (Сполука №13А) Гідрохлорид екзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(3-етоксибензоіл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну

5А.1. екзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін Використовуючи описаний в прикладі 2А.1 спосіб, починаючи з 4,95г (11 ммоль) екзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну та 1,2г 10% паладію на вугіллі, отримали 3,4г маслянистої сполуки, яку без подальшої очистки використовували на наступному етапі.

5А.2. Гідрохлорид екзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-(3-етоксибензоіл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну Використовуючи описаний в прикладі 3А спосіб, починаючи з 1,1г (3,07 ммоль) екзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну, 0,62г (6,14 ммоль) тріетиламіну та 1,13г (6,12 ммоль) 3-етоксибензоїл хлорид, та після очистки хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 99/1→96/4 сумішшю дихлорметану та метанолу. Отримали 1,43г сполуки як масло. Гідрохлорид виготовили додаванням 30мл О.У розчину гідрохлоридної кислоти у 2-пропанолі до розчину 1,43г (2,82 ммоль) основи у 30мл етанолу, розчинник випарювали під зниженим тиском, а твердий залишок перекристалізовували з суміші етилацетату та етанолу 9/1. Отримали 0,56г твердої білої речовини. Т.пл.: 161-168°C

Приклад 6А (Сполука №12А) Гідрохлорид екзо-8-(3,4-диметоксибензоіл)-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну Використовуючи описаний в прикладі 3А спосіб, починаючи з 1,25г (3,49 ммоль) екзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну, 0,71г (6,98 ммоль) тріетиламіну та 1,4г (6,96 ммоль) 3,4-диметоксибензоїлхлориду, та після очистки хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 99/1→96,5/3,5, отримали 1,5г сполуки у формі жовте масла. Гідрохлорид виготовили додаванням 30мл 0.1 Н розчину гідрохлоридної кислоти у 2-пропанолі до розчину 1,5г (2,87 ммоль) основи у 30мл етанолу, розчинник випарювали під зниженим тиском, а твердий залишок перекристалізовували з суміші етилацетату та етанолу 9/1. Отримали 1,12г твердої білої речовини. Т.пл.: 134-136°C.

13 Приклад 1Б (Сполука №1Б) (Е)-2-бутендіоат екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(Фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну(2:1)

1Б. 1 екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(Фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід 20 мл 2М розчину триметилалюмінію у толуолі вносили у тригорлу колбу на 500мл з круглим дном під атмосферою азоту, суміш охолоджували до 0°C, додали краплями розчин 7,75г (39,7 ммоль) 2,3-дигідро-1,4-діоксан-2-метанамін в 150мл толуолу, суміш нагрівали до 50°C, потім додали при цій температурі розчин 6,9г (25,1 ммоль) етил 8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилату в 35мл толуолу та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 8 годин, охолоджували до 0°C та гідролізували додаванням 50мл води, фільтрували через інфузорну землю, фільтрат сушили сульфатом натрію, розчин фільтрували, а розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 95/5. Отримали 8,4г сполуки у формі масла.

1Б. 2 (Е)-2-бутендіоат екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну ((2:1) 5г (131 ммоль) суспензії алюмогідриду літію в 50мл тетрагідрофурану вносили у тригорлу колбу на 1л з круглим дном під атмосферою азоту, суміш охолоджували до 0°C, додали розчин 8,4г (21,4 ммоль) екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксаміду в 420мл тетрагідрофурану та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 15 годин, охолоджували до 0°C, надлишок гідриду гідролізували 1Н водним гідроксидом натрію, нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням, а фільтрат сушили сульфатом натрію та концентрували під зниженим тиском. Отримали 7,3 г основи у масла формі. До 2,9г (7,66 ммоль) цього продукту додали розчин 1,8г (15,5 ммоль) фумарової кислоти в етанолі, розчинник випарювали, а залишок перекристалізовували з 2-пропанолу та потім з етанолу. Отримали 1,3г твердої білої речовини, Т.пл.: 105-107°C.

Приклад 2Б (Сполука №15Б) Гідрохлорид екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(4-метоксибензоіл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну(1:1).

2Б. 1. 1.1-Диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл]метилкарбамат Розчин 7,3г (193 ммоль) екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну в 18мл дихлорметану вносили у тригорлу колбу з круглим дном під атмосферою азоту, додали краплями розчин 4,6г (21 ммоль) біс(1,1-диметилетил)гідрокарбонату в 18мл дихлорметану і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок розчиняли в 100мл діетилового етеру, розчин промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отримали 8,8г сирого продукту, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи

сумішшю дихлорметану та метанолу 92,5/7,5. Отримали 7,7г сполуки у формі масла.

2Б. 2.

1.1-Диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил](8-азабіцикло-[3.2.1]окт-3-ілметил)карбамат]

Виготовили розчин 7,4г (15,45 ммоль)

1,1-диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил][-(фенілметил)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]метил]карбамату у 240мл етанолу, додали 3,5г 10% паладію на вугіллі та проводили в апараті Парра гідрування при 35°C і тиску 0,30МПа. Після охолодження до кімнатної температури, каталізатор відділяли фільтруванням, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отримали 5,23г маслянистого залишку, який використовували без подальшої очистки на наступному етапі.

2Б. 3.

1.1-Диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил][8-(4-метоксибензоїл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]метил]карбамат] 2г (5, 15 ммоль)

1,1-диметил[етил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензойіо3сап-2-іл)метил](8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ілметил)карбамату], 52мл N,N-диметилформаміду та 0,71г (5, ммоль) карбонату калію вносили під атмосферою азоту у тригорлу колбу на 250мл з круглим дном, суміш нагрівали до 50°C, додали 1г (5,66 ммоль) 4-метоксибензоїл хлорид та перемішували суміш при 50°C протягом 10 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, до залишку додали 50мл води та 300мл етилацетату, органічну фазу відділяли, промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 92/8. Отримали 2,5г сполуки, яку використовували без подальшої очистки на наступному етапі.

2Б.

4.

Гідрохлорид

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(4-метиксобензоїл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (1:1) 2,5г (48 ммоль)

1.1-диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил][8-(4-метоксибензоїл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]метил]карбамату], 25мл дихлорметану та 25мл трифлуороцтової кислоти вносили у колбу на 100мл з круглим дном та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 8 годин.

Суміш охолоджували, додали краплями 30мл 10 Н водного розчину гідроксиду натрію, водну фазу відділяли та екстрагували дихлорметаном, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 96/4. Отримали 0,85г основи, яку перетворили у гідрохлорид додаванням насиченого газуватим гідро-хлоридом діетилового етеру. Отримали 0,45г твердої білої речовини. Т.пл.: 93-110°C.

Приклад

3Б

(Сполука

№12Б)

Гідрохлорид

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-9-(3-флуорбензоїл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (1:1)

3Б. 1.

1.1-Диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил][8-(3-флуорбензоїл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]метил]карбамат] Використовуючи описаний в прикладі 2Б.3 спосіб, починаючи з 3,5г (9 ммоль) 1,1-диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил](8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ілметил)карбамату] та 1,57г (99 ммоль) 3-флуорбензоїлхлориду, у присутності каталітичної кількості йодиду калію отримали 2,7г маслянистого продукту, який використовували без подальшої очистки на наступному етапі.

3Б.

2.

Гідрохлорид

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-О-флуорбензоїл)-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (1:1)

Використовуючи описаний в прикладі 2Б.4 спосіб, починаючи з 2,7г (5,28 ммоль) 1,1-диметилетил[екзо-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил][8-(3-флуорбензоїл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]метил]карбамату], та після очистки хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 36,5/3,5, отримали 1,6г сполуки у формі основи. Гідрохлорид виготовили обробкою 0,5г основи 0,1 N розчином гідрохлоридної кислоти у 2-пропанолі, розчинник випарювали, а залишок перекристалізовували з етилацетату. Під кінець виділили 0,4г твердої білої речовини. Т.пл.: 206-209°C.

Приклад

4Б

(Сполука

№4Б)

(Е)-2-бутендіоат

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(3-флуорфеніл)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну (1:1)

Розчин 0,25г (6,6 ммоль) алюмогідриду літію, 10мл тетрагідрофурану та 1г (2,4 ммоль) екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл) метил]-8-(3-флуорбензоїл)-9-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну в 60мл тетрагідрофурану вносили під азотом у тригорлу колбу на 250мл з круглим дном та перемішували суміш при температурі кипіння протягом 2 годин, а потім при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш охолоджували до 0°C, надлишок гідриду гідролізували 1 Н водним гідроксидом натрію, нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням, фільтрат сушили сульфатом натрію, розчин фільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 93/7, Отримали 0,6г основи у, який розчиняли в 5мл етанолу, 0,35г (3 ммоль) фумарової кислоти додали та продукт залишали кристалізуватися при охолодженні. Отримали 0,2г фумарату. Т.пл.: 132-134°C.

Приклад

5Б

(Сполука

№.8Б).

(Е)-2-бутендіоатекзо-N-C

(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (2:1)

5Б. 1.

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-N-[[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]метил]пропана

мід

Розчин

3г

(7,9

ммоль)

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну, 100мл дихлорметану та 0,75г (8,7 ммоль) пропаноїлхлориду в 10мл дихлорметану вносили у тригорлу колбу на 250мл з круглим дном та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш промивали тричі по 50мл води, органічну фазу сушили сульфатом та фільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 94/6. Отримали 1,6г сполуки, яку використовували без подальшої очистки на наступному етапі.

5Б. 2 (Е)-2-бутендіоат

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін у (2:1) 0,3г (7,4 ммоль) алюмогідриду літію та 15мл тетрагідрофурану вносили під атмосферою азоту у тригорлу колбу на 100мл з круглим дном, суміш охолоджували до 0°C, додали розчин 1,6г (3,7 ммоль) екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-N-[[8-(фенілметил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]метил]пропана мідю в 32мл тетрагідрофурану та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 7 годин. Суміш охолоджували до 0°C, надлишок гідриду гідролізували 1 Н водним гідроксидом натрію, нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням, фільтрат сушили сульфатом натрію, розчин фільтрували та концентрували фільтрат під зниженим тиском. Фумарат виготовили з 1,45г (3,44 ммоль) основи, яку розчиняли в 5мл етанолу та додавали розчин 0,8г (6,9 ммоль) фумарової кислоти в 10мл етанолу. Осад збирали фільтруванням та перекристалізовували з етанолу. Отримали 1,1г твердої білої речовини.

Т.пл.: 190-191°C.

20 Приклад 6Б (Сполука №21Б). Гідрохлорид екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(4-метилбензоїл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метан аміну (1:1).

6Б. 1. екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін 3,45г (8,2 ммоль)

25 екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(фенілметил)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін , 70мл метанолу, 3,4г 10% паладію на вугіллі та 3,4г форміату амонію під атмосферою азоту вносили у колбу на 250мл з круглим дном та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміші дали охолонути, каталізатор відділяли фільтруванням, розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок розчинили у дихлорметані, розчин промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отримали 1,8г сполуки, яку використовували без подальшої очистки на наступному етапі.

6Б. 2. Гідрохлорид

екзо-N-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-(4-метилбензоїл)-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метан аміну (1:1) 1г (3 ммоль)

35 екзо-N-[2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-N-пропіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін, 10мл тетрагідрофурану, 10мл етилацетату та 0,31г (3 ммоль) тріетиламіну під атмосферою азоту вносили у тригорлу колбу на 100 мл з круглим дном. Суміш охолоджували до 0°C, додали краплями розчин 0,51г (3,3 ммоль) 4-метилбензоїлхлориду в 1мл етилацетату та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 5 годин. Гідрохлорид тріетиламіну відділяли фільтруванням, фільтрат концентрували під зниженим тиском, залишок розчинили у дихлорметані, розчин промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отримали 1,4г основи, Гідрохлорид якої виготовили додаванням 30мл насиченого газуватим гідрохлоридом діетилового етеру. Після перекристалізації, Отримали 0,65г твердої білої речовини. Т.пл.: 95-112°C.

40 Приклад 7Б (Сполука №22Б) Гідрохлорид 8-Бензоїл-N-[(3, 4-дигідро-2Н-1-бензопіран-2-іл) метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін Виготовили суспензію 0,6г (1,9 ммоль) (3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату, 1г (4,1 ммоль) 8-бензоїл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін та 0,26г (1,9 ммоль) карбонату калію у 11мл ацетонітрилу та кип'ятили її під зворотним холодильником протягом 18 годин. Додали невелику кількість йодиду калію та ще 0,15г карбонату калію та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом ще 8 годин. Нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням, фільтрат концентрували під зниженим тиском, залишок розчиняли у дихлорметані, промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату та метанолу 80/20 та потім 70/30. Гідрохлорид виготовили використовуючи 0,1 N розчин гідрохлоридної кислоти у 2-пропанолі. Отримали 0,4г твердої речовини. Т.пл.: 148,5-151,5°C.

55 Приклад 8Б (Сполука №24Б). Гідрохлорид 8-Бензоїл-N-[(4-охо-2,3-дигідро-4Н-1-бензопіран-3-іл)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну 1,71г (6,1 ммоль) 8-бензоїл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанамін гідрохлорид, 0,2г (6,3 ммоль) параформальдегіду та кілька крапель концентрованої гідрохлоридної кислоти у 10 мл 2-пропанолі вносили у тригорлу колбу з круглим дном, суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 5 хвилин, 0,78г (5,3 ммоль), додали розчин 2,3-дигідро-4Н-1-бензопіран-4-ону у 10мл 2-пропанолу та гріли під зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували, а гідрохлорид збирали фільтруванням. Отримали 126г твердої речовини. Т.пл.: 187-189°C.

60 Приклад 9Б (Сполука № 29Б). Гідрохлорид (8)-екзо-8-бензіл-N-[8-метокси-2, 3-д и гідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (1:1).

9Б. 1. (8)-8-метокси-1,4-бензод іоксан-2-метанол Виготовлення цієї сполуки описано у Тес. Letters (1992) 33 6283-6286.

9Б. 2. (8-метокси-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил[(R)-4-метилбензолсульфонат] До розчину 410мг

(2,1 ммоль) (5)-8-метокси-1,4-бензодіоксан-2-метанолу в 5мл піридину, додали 398мг (2,1 ммоль) 4-метилбензолсульфонілхлориду та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш виливали у 30мл льодяної води та екстрагували двічі по 15мл етилацетату, органічну фазу промивали водним 1 N розчином гідрохлоридної кислоти, потім водним розчином гідрокарбонату натрію, а потім водою та сушили сульфатом натрію. Цей розчин фільтрували, розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили у пентан та збирали гумоподібну тверду речовину, промивали її пентаном та сушили. Виділили 405мг сполуки, яку використовували без подальшої очистки на наступному етапі.

9Б.

3

Гідрохлорид

(3)-екзо-8-Бензоїл-N-[8-метокси-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (1:1) В інертній атмосфері виготовили суспензію 380мг (1,08 ммоль) (8-метокси-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил[(R)-4-метилбензолсульфонату], 530мг (2,16 ммоль) 8-бензоїл-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну та 180мг (1,3 ммоль) карбонату калію на 50мл ацетонітрилу та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 57 годин.

Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок розчиняли у дихлорметані та воді, органічну фазу відділяли, промивали водою до нейтрального pH та фільтрували, розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та метанолу 98/2, а потім 95/5. Гідрохлорид виготовили використовуючи 0,1 N розчин гідрохлоридної кислоти у 2-пропанолі. Під кінець виділили 135мг твердої речовини. Т.пл.: 210-211°C, $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ (c=0,1, MeOH).

Приклад

10Б

(Сполука

№31Б)

Гідрохлорид

(3)-екзо-3-Бензоїл-N-[7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанаміну (1:1).

10Б. 1. (7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил (R)-4-метилбензолсульфонат. Виготовлення цієї сполуки описано у патентній заявці WO 97/03071, с. 42-43.

10Б.

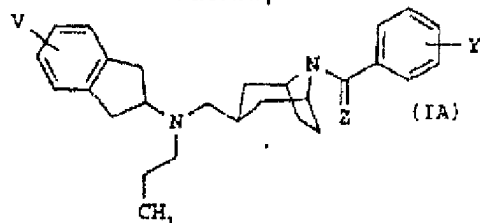
2.

Гідрохлорид

{S}-екзо-8-Бензоїл-N-[7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-метанаміну (1:1) суспензію 1,1г (3,1 ммоль) (7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил (R)-4-метилбензолсульфонат/1,5г (6,2 ммоль) 8-бензоїл-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-метанамін та 515мг (3,7 ммоль) карбонату калію у 20мл ацетонітрилу виготовили та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчинник: випарювали під зниженим тиском, залишок розчиняли у дихлорметані та воді, органічну фазу відділяли, промивали до нейтрального pH, сушили сульфатом натрію та фільтрували, фільтрат випарювали під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану та етанолу 98/2 та потім 95/5. Гідрохлорид виготовили, використовуючи 0,1 N розчин гідрохлоридної кислоти у 2-пропанолі. Під кінець виділили 230мг твердої речовини. Т.пл.: 164,5-167°C, $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (c=0,1, MeOH).

Нижченаведені таблиці А та Б ілюструють хімічну будову та фізичні властивості ряду сполук згідно з винаходом.

Таблиця А



No.	V	Y	Z	Ізомер	Сіль	Т.пл. (°C)
1A	H	H	O	β	HCl 1:1	206-208.5
2A	H	3-OCH ₂ CH ₃	O	β	HCl 1:1	144-146.5
3A	H	3-Cl	O	β	HCl 1:1	213-215
4A	H	H	H, H	β	фумарат 5:2	190-192
5A	H	4-Cl	H, H	β	фумарат 2:1	198-199
6A	H	3-Cl	H, H	β	фумарат 2:1	210-211
7A	4,7-(OCH ₃) ₂	H	O	β	HCl 1:1	138-141
8A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-Cl	O	β	HCl 1:1	222.5-225
9A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-OCH ₃	O	β	HCl 1:1	213-214.5
10A	4,7-(OCH ₃) ₂	4-Cl	O	β	HCl 1:1	226-228
11A	4,7-(OCH ₃) ₂	3,4-Cl ₂	O	β	HCl 1:1	215-217
12A	4,7-(OCH ₃) ₂	3,4-(OCH ₃) ₂	O	β	HCl 1:1	134-136
13A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-OCH ₂ CH ₃	O	β	HCl 1:1	161-163
14A	4,7-(OCH ₃) ₂	H	H, H	β	фумарат 2:1	187-189

Геометрична ізоформа кільцевої системи азабіциклооктану показана в колонці "Ізом".

В колонці "Сіль" HCl означає гідрохлорид, а "Фум" - (Е)-2-бутендіоат чи фумарат, показано співвідношення кислота:основа.

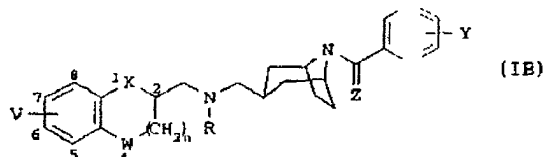
Нумерація атомів у гетероциклі, що містить W та X надана як орієнтир, в основному до розташування замісника V, вона необов'язково підкоряється правилам номенклатури, зокрема, коли X - група CH₂ чи CO.

Геометрична ізоформа кільцевої системи азабіциклооктану показана в колонці Ізом". Позначки (R)- та (S)- відносяться до атома в позиції 2 2,3-дигідро-1,4-діоксанового кільця.

В колонці "Сіль" HCl означає гідрохлорид, а "Фум" - (Е)-2-бутендіоат чи фумарат, показано співвідношення кислота:основа.

В колонці "Т.пл (°C)" " (d)" означає точку плавлення з розкладанням. Оптичне обертання сполук 29-32 наведено для (с=0,1, MeOH).

5



10

No	X	W	n	Z	V	Y	R	Ізомер	Сіль	Т.пл. (°C)
1B	O	O	1	H, H	H	H	H	β	фумарат 2:1	105-107
2B	O	O	1	H, H	H	3-OCH ₃	H	β	фумарат 2:1	77-85
3B	O	O	1	H, H	H	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	фумарат 1:1	126-129
4B	O	O	1	H, H	H	3-F	H	β	фумарат 1:1	132-134
5B	O	O	1	H, H	H	3-Cl	H	β	фумарат 2:1	111-116
6B	O	O	1	H, H	H	3-CH ₃	H	β	фумарат 2:1	142-146
7B	O	O	1	H, H	H	4-Cl	H	β	фумарат 2:1	206-207
8B	O	O	1	H, H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	фумарат 2:1	190-191
9B	O	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	80-90
10B	O	O	1	O	H	3-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	181-183
11B	O	O	1	O	H	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	HCl 1:1	192-194
12B	O	O	1	O	H	3-F	H	β	HCl 1:1	206-209
13B	O	O	1	O	H	3-Cl	H	β	HCl 1:1	91-100

25

No	X	W	n	Z	V	Y	R	Ізомер	Сіль	Т.пл. (°C)
14B	O	O	1	O	H	3-CH ₃	H	β	HCl 1:1	213-214
15B	O	O	1	O	H	4-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	91-110
16B	O	O	1	O	H	4-Cl	H	β		123-124
17B	O	O	1	O	H	4-CH ₃	H	β	HCl 1:1	217.5-219
18B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	β	HCl 1:1	217.5-219
19B	O	O	1	O	5-F	H	H	β	HCl 1:1	104-109
20B	O	O	1	O	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	HCl 1:1	80-115
21B	O	O	1	O	H	4-CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	HCl 1:1	95-112
22B	O	CH ₃	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	148.5-151.5
23B	CH ₃	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	84-104
24B	CO	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	187-189 (d)
25B	CO	O	1	O	7-CH ₃	H	H	β	HCl 1:1	181-183.5
26B	CO	O	1	O	5-CH ₃	H	H	β	HCl 1:1	189-191
27B	O	O	1	O	5-OCH ₃	H	H	β	HCl 1:1	122-123
28B	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	β	HCl 1:1	218.5-220
29B	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	(S)-β	HCl 1:1	210-211 [α] _D ²⁰ = -53°
30B	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	(R)-β	HCl 1:1	211-213 [α] _D ²⁰ = +51°

50

No	X	W	n	Z	V	Y	R	Ізомер	Сіль	Т.пл. (°C)
31B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(S)-β	HCl 1:1	164.5-167 [α] _D ²⁰ = -56°
32B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(R)-β	HCl 1:1	181-183 [α] _D ²⁰ = +51°
33B	O	O	1	O	8-OCH ₃	4-CH ₃	H	β	HCl 1:1	175-176
34B	O	O	1	O	8-OCH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	HCl 1:1	162-163
35B	O	O	1	O	7-Cl	3-CH ₃	H	β	HCl 1:1	128-130
36B	O	O	1	O	7-Cl	3-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	190-193.5
37B	O	O	O	O	6-F	H	H	β	HCl 1:1	115

65

Сполуки згідно з винаходом фармакологічно тестували, що продемонструвало їх цінність як речовин з терапевтичною активністю.

Дослідження спорідненості до допамінергічних рецепторів типу Dg в смугастому тілі щурів

Сполуки перешкоджають зв'язуванню специфічного міченого ліганду, спіперону, (далі позначеного як [³H]спіперон і описаного Briley і Langer, Eur.J.Pharmacol, (1978) 50 283) з D₂-рецепторами, наявними в смугастому тілі щурів.

Використовували самців щурів Sprague-Dawley масою 150-250г. Після обезголовлення мозок видаляли і вирізали смугасте тіло. Тканину розмелювали на млині Politron™ у 50 об'ємах буферу Трис-НСІ з вмістом 120мм хлориду натрію, 5мм хлориду калію та доведеному до 7,4 рН (тобто 100мг свіжої тканини на 5мл). Гомогенізовану тканину двічі промивали при 4°C, центрифугуючи кожного разу при 40000хд протягом 10 хвилин і ресуспендуючи пелету у охолоджену свіжому буфері. Кінцеву пелету ресуспендували в тому ж об'ємі буферу і додавали аскорбінову кислоту (до кінцевої концентрації 0,1%) та паргілін (до кінцевої концентрації 10мкМ). Суміш при 37°C інкубували протягом 10 хвилин.

Зв'язування [³H]спіперону (New England Nuclear, специфічна активність 20-40мкКі/ммоль) визначали інкубуванням при 37°C протягом 20 хвилин 100мкл мембранної суспензії з 0,25нМ радіоліганду в кінцевому об'ємі 1мл у присутності чи відсутності досліджуваної сполуки.

Неспецифічне зв'язування визначали у присутності галоперидолу в концентрації 10мкМ. Після інкубування мембрани відділяли фільтруванням на фільтрах Whatman GF/B™, які промивали двічі по 5 мл охолодженого льодом буферу. Фільтри екстрагували в сцинтиляційній рідині і вимірювали радіоактивність рідинною сцинтиграфією з ефективністю 50-60%. Для кожної досліджуваної сполуки результати виражали як ІК₅₀ - розраховану графічним чи математичним способом концентрацію, при якій інгібування зв'язування [³H]спіперону складає 50%.

Для сполук згідно з винаходом величина ІК₅₀ знаходиться в межах 0,05-2мкМ.

Дослідження спорідненості до допамінергічних рецепторів типу Рз у бичачому серцевинному хвості (pouau caude)

In vitro визначали спорідненість сполук до отриманих з препаратів мембран бичачого серцевинного хвоста рецепторів типу D₃, як в основному описано H.Shoemaker в Eur.J.Pharmacol, (1993) 242 R1-R2.

В день експерименту бичачі серцевинні хвости (Collect Organe, Paris, France), що зберігалися при -80°C, розморожували та гомогенізували при 4°C в 10 об'ємах буферу (10мм Трис, 1мм ЕДТА, рН 7,5 при 25°C), використовуючи Politron™ (позиція 5, 30с). Гомогенат центрифугували при 2500хд протягом 1 хвилини (центрифуга Politron™, опоряджена ротором SS34). Верхній шар збирали та центрифугували при 36000хд протягом 15 хвилин, пелету промивали ресуспендуванням в 10 об'ємах буферу, гомогенізацією та центрифугуванням, а кінцеву пелету суспендували в 10 об'ємах буферу та попередньо інкубували при 37°C протягом 10 хвилин.

Гомогенат центрифугували при 35000хд протягом 15 хвилин, пелету ресуспендували в інкубаційному буфері (50мм ГЕПЕС, 1мм ЕДТА, 50мкМ 8-гідроксихіноліну, 0,005% аскорбінової кислоти, рН 7,5 при 25°C) в пропорції 100мг вихідної тканини на мл.

150мкл суспензії мембран інкубували при 23°C протягом 60 хвилин в пробірках у присутності 0,8нМ [³H]7-ОН-DPAT (специфічна активність 120-160мкКі/ммоль, Amersham™) у кінцевому об'ємі 1мл інкубаційного буферу з вмістом 0,2мкМ гідрохлориду золпідему та 1 мг альбуміну бичачої сироватки у присутності чи відсутності досліджуваної сполуки. Інкубування зупиняли фільтруванням на Brander Harvester M-48™, використовуючи фільтри Whatman GF/B™, попередньо оброблені 0,1% альбуміном бичачої сироватки протягом 30 хвилин. Після розбавлення 4мл буферу (50мм Трис, 120мм хлориду натрію, 5мМ, рН 7,4 при 25°C) кожного реакційного середовища пробірки промивали двічі 4 мл цього буферу.

Фільтри розрізали та сушили в шафі при 120°C протягом 10 хвилин, радіоактивність вимірювали рідинною спектрометрією. Неспецифічне зв'язування визначали у присутності допаміну в концентрації 1мкМ. Для кожної концентрації досліджуваної сполуки розраховували процент інгібування специфічного зв'язування [³H]7-ОН-DPAT, після чого визначали ІК₅₀ - концентрацію, при якій інгібування зв'язування складає 50%.

Для сполук згідно з винаходом величина ІК₅₀ знаходиться в межах 0,01-2мкМ.

Дослідження спорідненості до серотонінергічних рецепторів типу 5-HT_{1A}.

Сполуки перешкоджають зв'язуванню специфічного міченого ліганду [³H]-8-гідрокси-2-ди-я-пропіламінотетралін ([³H]-8-ОН-DPAT, описано Gozlan et al., Nature, (1983) 305 140) з 5-HT_{1A}-рецепторами, наявними в гіпокампі щурів.

Використовували самців щурів Sprague-Dawley масою 160-200г. Після обезголовлення мозок видаляли і вирізали гіпокамп. Тканину розмелювали на млині Ultra-TurraxPolitron протягом 30с при половинній швидкості у 10 об'ємах буферу Трис-НСІ з доведеним гідрохлоридною кислотою до 7,4 рН (тобто 100мг свіжої тканини на мл). Гомогенізовану тканину двічі промивали при 4°C, центрифугуючи кожного разу при 48000хд протягом 10 хвилин і ресуспендуючи пелету у охолоджену свіжому буфері. Кінцеву пелету ресуспендували в буфері до кінцевої концентрації вихідної тканини 50мг на мл буферу при 50мМ. Суміш при 37°C інкубували протягом 10 хвилин.

Зв'язування з 1нМ [³H]-8-ОН-DPAT визначали інкубуванням при 37°C протягом 20 хвилин 50мкл мембранної суспензії з 0,25нМ радіоліганду в кінцевому об'ємі 250мкл буферу з вмістом 10мкМ паргіліну та 3мкМ пароксетину. Після інкубування при 37°C протягом 20 хвилин мембрани відділяли фільтруванням на фільтрах Whatman GF/B™, які промивали тричі по 5мл охолодженого льодом буферу. Фільтри екстрагували в сцинтиляційній рідині і вимірювали радіоактивність рідинною сцинтиграфією. Специфічне зв'язування [³H]-8-ОН-DPAT визначали як величину залишкової радіоактивності на фільтрі і яка може бути інгібована

співінкуванню з 10мкМ гідроксит-риптамін. При концентрації 1нМ [³H]-8-ОН-DPAT специфічне зв'язування складало 90% загальної радіоактивності на фільтрі.

Для кожної концентрації досліджуваної сполуки розраховували процент інгібування специфічного зв'язування [³H]8-ОН-DPAT, після чого визначали ІК₅₀ - концентрацію, при якій інгібування зв'язування складає 50%.

Для сполук згідно з винаходом величина ІК₅₀ знаходиться в межах 0,1-500нМ.

Дослідження спорідненості до серотонінергічних рецепторів типу 5-НТ_{2А}.

Для сполук згідно з винаходом також визначали in vitro здатність перешкоджати зв'язуванню спіперону на серотонінергічних рецептора типу 5-НТ_{2А} кори головного мозку щурів.

Для цього досліді видаляли мозок щурів і вирізали з нього кору та гомогенізували при 0°С в 10 об'ємах суміші з вмістом на літр 50 ммоль буферу Трис/НСІ, рН 7,4, 120 ммоль хлориду натрію та 5 ммоль хлориду калію. Гомогенну суміш центрифугували при 40000хд протягом 10 хвилин, пелету відділяли та двічі промивали суспендуванням в тій же буферній суміші, гомогенізацією та центрифугуванням, а кінцеву пелету розбавляли в тій же буферній суміші в пропорції 100мг вологої тканини на 1 мл буферу.

Тканину далі попередньо інкубували при 37°С протягом 10 хвилин у присутності 10мкмоль/л паргліну, а потім при 37°С протягом 20 хвилин у присутності 0,3нмоль/л [³H]спіперону (специфічна активність 15-30мКі/ммоль) та досліджуваної сполуки.

Мембрани відділяли фільтруванням, використовуючи фільтри Whatman GF/B™ і промивали двічі 5мл холодного буферу.

Для оцінки активності сполук будували криву залежності проценту інгібування зв'язування [³H]спіперону від концентрації заміщувального лікарняного засобу, після чого графічно визначали ІК₅₀ - концентрацію, при якій інгібування зв'язування складає 50%.

Специфічне зв'язування визначали як зв'язування при заміщенні 100мкмоль/л 5-НТ.

Для сполук згідно з винаходом величина ІК₅₀ знаходиться в межах 0,02-5мкМ.

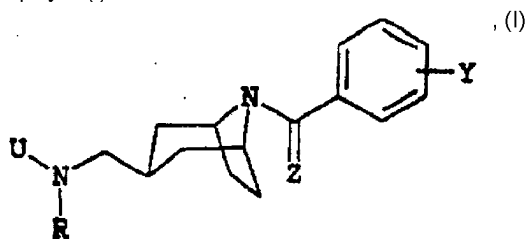
Результати дослідження свідчать, що сполуки згідно з винаходом мають сильну спорідненість до допамінергічних рецепторів типу D₂ та D₃ та серотонінергічних рецепторів типу 5-НТ_{1А} та 5-НТ_{2А}. Ці результати підтверджують, що сполуки можна використовувати для лікування хвороб та патологій, асоційованих з дисфункцією допамінергічного та серотонінергічного переносу, зокрема, допамінергічних рецепторів типу D₂ та D₃ та серотонінергічних рецепторів типу 5-НТ_{1А} та 5-НТ_{2А}.

Тому їх можна використовувати для лікування психозів, зокрема, шизофренії (дефіцитної чи продуктивної форми), викликаних нейролептиками гострих чи хронічних екстрапірамідальних симптомів, для лікування різних форм тривожності нападів паніки, фобій, примусово-нав'язливих розладів, різних форм депресії, обумовлених залежністю від алкоголю чи відвиканням від нього розладів, розладів сексуальної поведінки, харчових розладів та мігрені.

Наприкінці, їх можна застосовувати у будь-якій прийнятній для перорального та парентерального застосування формі у сполученні з будь-якими придатними наповнювачами та у дозах, що забезпечують добову дозу від 1 до 1000мг.

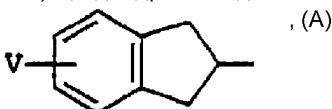
Формула винаходу

1. Сполука у формі чистого геометричного ізомеру або суміші таких ізомерів, яка відповідає загальній формулі (I)

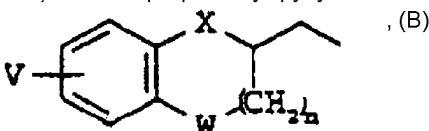


в якій U представляє

A) 2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл загальної формули (A)



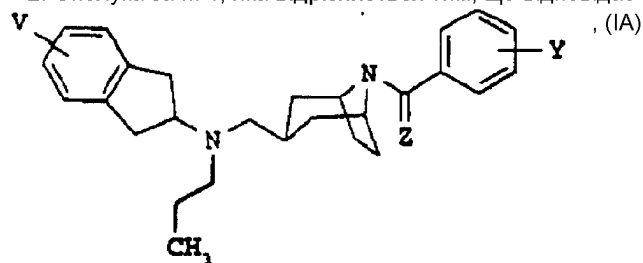
B) або гетероциклічну групу загальної формули (B)



в якій V - атом гідрогену чи галогену, (C₁-C₃)алкіл або один чи два (C₁-C₃)алкоксили, кожний з W та X, відповідно, представляє два атоми оксигену, або атом оксигену та групу CH₂, або групу CH₂ та атом оксигену, або атом оксигену та групу CO,

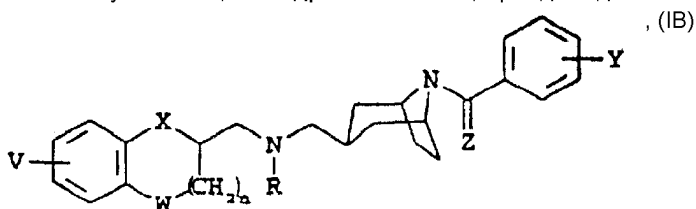
n - 0 чи 1,
R - пропіл, коли U - 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл загальної формули (A), або атом гідрогену чи (C₁-C₃)алкіл,
коли U - гетероциклічна група загальної формули (B),
Y - один чи більше атомів або груп, що вибрані з гідрогену, галогену, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)алкоксилу, а
Z - два атоми гідрогену чи атом оксигену.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що відповідає загальній формулі (IA)



в якій V, Y та Z визначено в п. 1.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що відповідає загальній формулі (IB)



в якій V, W, X, Y та Z визначено в п. 1.

4. Лікарський засіб, який відрізняється тим, що складається зі сполуки за будь-яким з пп. 1-3.

5. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що включає сполуку за будь-яким з пп. 1-3 у сполученні з наповнювачем.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 8, 15.08.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.