

R U 2 3 7 2 3 5 0 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 372 350⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006135481/04, 06.04.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.04.2005

(30) Конвенционный приоритет:
14.04.2004 SE 0400970-0

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2008

(45) Опубликовано: 10.11.2009 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: CAPELLI ANDREA ET AL, Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 10(3), March 2002, pages 779-801. WO 2004/016608 A1, 26.02.2004. WO 02/44176 A1, 06.06.2002. WO 0220521 A1, 14.03.2002. WO 9323395 A1, 25.11.1993. RU 2143432 C1, 27.12.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 14.11.2006

(86) Заявка РСТ:
SE 2005/000500 (06.04.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/100351 (27.10.2005)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

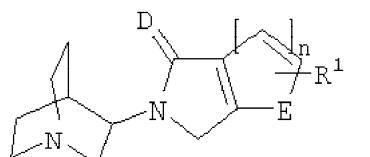
(72) Автор(ы):
ЧАПДЕЛЕЙН Марк (US),
ХЕРЗОГ Кейт Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):
АстраЗенека АБ (SE)

R U 2 3 7 2 3 5 0 C 2

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
2-(1-АЗА-БИЦИКЛО[2.2.2]ОКТ-3-ИЛ)-
2,3-ДИГИДРОИЗОИНДОЛ-1-ОНА/5,6-ДИГИДРО-ФУРО[2,3-с]ПИРРОЛ-4-ОНА В КАЧЕСТВЕ
ЛИГАНДОВ К АЛЬФА 7 НИКОТИНОВОМУ АЦЕТИЛХОЛИНОВОМУ РЕЦЕПТОРУ

(57) Реферат:
Изобретение относится к новым соединениям формулы I:



I

где D представляет собой O; E представляет

R U 2 3 7 2 3 5 0 C 2

собой CH₂ или O; n равно 1 или 2, и R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной гетероароматической кольцевой системы с 0 или 1 атомом азота, 0 или 1 атомом кислорода, причем указанные ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁₋₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁₋₆алкокси, галогена, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -NR²C(O)R³

или -C(O)NR²R³; R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, -C₃-C₆циклоалкил, арил; или к его стереоизомерам, энантиомерам или к фармацевтически приемлемым солям; при условии, что данное соединение не представляет собой

2-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)-

2,3-дигидроизоиндол-1-он. Изобретение также относится к соединениям формулы II или III, к фармацевтической композиции, а также к применению соединений по п.1. Технический результат - получение новых биологически активных соединений, обладающих активностью в отношении никотиновых ацетилхолиновых рецепторов альфа 7 (α_7 nAChRs). 4 н. и 4 з.п. ф-лы, 1 табл.

R U 2 3 7 2 3 5 0 C 2

RU 2 3 7 2 3 5 0 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 372 350⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2006135481/04, 06.04.2005

(24) Effective date for property rights:
06.04.2005(30) Priority:
14.04.2004 SE 0400970-0

(43) Application published: 20.05.2008

(45) Date of publication: 10.11.2009 Bull. 31

(85) Commencement of national phase: 14.11.2006

(86) PCT application:
SE 2005/000500 (06.04.2005)(87) PCT publication:
WO 2005/100351 (27.10.2005)

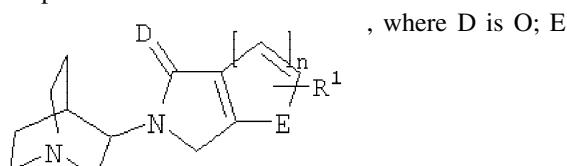
Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu

(72) Inventor(s):
ChAPDELEJN Mark (US),
KhERZOG Kejt Dzh. (US)(73) Proprietor(s):
AstraZeneca AB (SE)**(54) NEW DERIVATIVES OF 2-(1-AZA-BICYCLO[2.2.2]OCT-3-YL)-2,3-DIHYDROISOINDOL-1-ONE/5,6-DIHYDRO-FURO[2,3-c]PYRROL-4-ONE AS LIGANDS TO ALFA 7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new compounds with formula I:



I

is CH₂ or O; n equals 1 or 2, and R¹ is chosen from hydrogen, halogen or substituted or unsubstituted 5- or 6-member aromatic or heteroaromatic ring with 0, 1 or 2 nitrogen atoms, 0 or 1 oxygen atom, or is chosen from substituted or unsubstituted 8-, 9- or 10-member condensed heteroaromatic ring system with 0

or 1 nitrogen atom, 0 or 1 oxygen atom, where the said aromatic or heteroaromatic rings or ring systems, when they are substituted, have substitutes which are chosen from -C₁-C₆alkyl, -C₃-C₆cycloalkyl, -C₁-C₆alkoxy, halogen, -CF₃, -S(O)_mR², where m equals 0, 1 or 2, -NR²R³, -NR²C(O)R³ or -C(O)NR²R³; R² and R³ are in each case independently chosen from hydrogen, -C₁-C₄alkyl, -C₃-C₆cycloalkyl, aryl; or its stereoisomers, enantiomers or pharmaceutically acceptable salts; under the condition that the given compound is not 2-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one. The invention also relates to compounds with formulae II or III, to a pharmaceutical composition, as well as to use of compounds in paragraph 1.

EFFECT: obtaining new biologically active

R U 2 3 7 2 3 5 0 C 2

compounds with activity towards alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors ($\alpha 7$ nAChRs).

8 cl, 72 ex, 1 tbl

R U 2 3 7 2 3 5 0 C 2

R U 2 3 7 2 3 5 0 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Данное изобретение относится к новым изоиндолонам или их фармацевтически приемлемым солям, к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в терапии. В частности, данное изобретение относится к соединениям 10 изоиндолона, которые являются лигандами к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам альфа 7 (α_7 nAChRs).

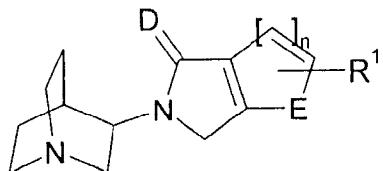
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Применение соединений, которые связывают никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, в лечении целого ряда расстройств, в которые вовлечена пониженная холинергическая функция, таких как тревога, депрессия, шизофрения, когнитивные расстройства и расстройства внимания, болезнь 20 Альцгеймера, болезнь Паркинсона, синдром Туретта, и для облегчения прекращения курения, для обеспечения нейропротективного действия и индуцирования аналгезии, обсуждается в McDonald *et al.* (1995) "Nicotinic 25 Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry и Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; и in Williams *et al.* (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, Vol. 7, pp. 205-223.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

35 Данное изобретение охватывает активные в отношении никотиновых ацетилхолиновых рецепторов соединения формулы I:

40



45

50

где:

D представляет собой O;

E представляет собой CH₂, NH, O или S;

п равно 1 или 2, и

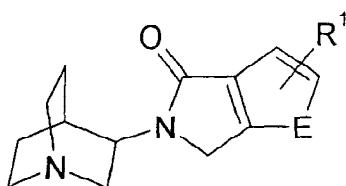
R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной ароматической или гетероароматической кольцевой системы с 0, 1, 2 или 3 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, причем указанные ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил, галогена, групп -CN, -NO₂, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -NR²C(O)R³, -CH₂NR²R³, OR², -CH₂OR², -C(O)NR²R³ или -CO₂R⁴;

R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, -C₁-C₄алкокси, -C₃-C₆циклоалкил, арил, гетероарил, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴ или -SO₂R⁴, или

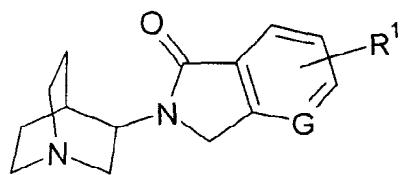
R² и R³ вместе представляют собой -(CH₂)_jG(CH₂)_k- или -G(CH₂)_jG-, где G представляет собой кислород, серу, NR⁴ или связь, j равно 0, 1, 2, 3 или 4, и k равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

R⁴ независимо выбран в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, арил или гетероарил.

В частности, соединения по изобретению представляют собой активные в отношении никотиновых ацетилхолиновых рецепторов соединения формулы II или III:



или



II

III

,

где:

E представляет собой CH₂, NH, O или S;

G представляет собой CH или N;

R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной ароматической или гетероароматической кольцевой системы с 0, 1, 2 или 3 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, причем указанные ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил, галогена, групп -CN, -NO₂, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -NR²(CO)R³, -CH₂NR²R³, OR², -CH₂OR², -C(O)NR²R³ или -CO₂R⁴;

R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, -C₁-C₄алкокси, -C₃-C₆циклоалкил, арил, гетероарил, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴ или -SO₂R⁴, или

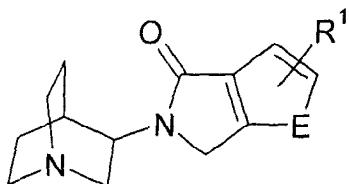
R² и R³ вместе представляют собой -(CH₂)_jG(CH₂)_k- или -G(CH₂)_jG-, где G представляет собой кислород, серу, NR⁴ или связь, j равно 0, 1, 2, 3 или 4, и k равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

R⁴ независимо выбран в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, арил или гетероарил.

Изобретение также охватывает стереоизомеры, энантиомеры, гидролизуемые *in vivo* предшественники и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы II или III, фармацевтические композиции и препараты, содержащие их, способы их применения для лечения заболеваний и состояний либо отдельно, либо в комбинации с другими терапевтически активными соединениями или веществами, способы и промежуточные соединения, используемые для их получения, их применение в качестве лекарств, их применение в производстве лекарств и их применение в диагностических и аналитических целях.

В частности, соединения по изобретению представляют собой активные в отношении никотиновых ацетилхолиновых рецепторов соединения формулы II:

50



II

,

где:

Е представляет собой CH₂, NH, O или S;

R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной ароматической или гетероароматической кольцевой системы с 0, 1, 2 или 3 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, причем указанные ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил, галогена, групп -CN, -NO₂, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -NR²(CO)R³, -CH₂NR²R³, OR², -CH₂OR², -C(O)NR²R³ или -CO₂R⁴;

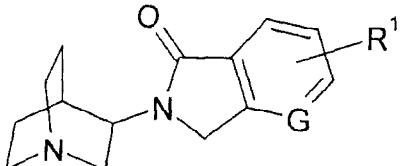
R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, -C₁-C₄алкокси, -C₃-C₆циклоалкил, арил, гетероарил, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴ или -SO₂R⁴, или

R² и R³ вместе представляют собой -(CH₂)_jG(CH₂)_k- или -G(CH₂)_jG-, где G представляет собой кислород, серу, NR⁴ или связь, j равно 0, 1, 2, 3 или 4, и k равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

R⁴ независимо выбран в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, арил или гетероарил;

их стереоизомеры, энантиомеры, гидролизуемые *in vivo* предшественники и фармацевтически приемлемые соли.

Другие соединения по изобретению представляют собой активные в отношении никотиновых ацетилхолиновых рецепторов соединения формулы III:



III

где:

G представляет собой CH или N;

5 R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5-
или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2
атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, или выбран
10 из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной
ароматической или гетероароматической кольцевой системы с 0, 1, 2 или 3
атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода и 0 или 1 атомом серы, причем
15 указанные ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые
системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп
-C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил,
галогена, групп -CN, -NO₂, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³,
20 -NR²(CO)R³, -CH₂NR²R³, OR², -CH₂OR², -C(O)NR²R³ или -CO₂R⁴;

25 R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп
-C₁-C₄алкил, -C₁-C₄алкокси, -C₃-C₆циклоалкил, арил, гетероарил, -C(O)R⁴,
-CO₂R⁴ или -SO₂R⁴, или

30 R² и R³ вместе представляют собой -(CH₂)_jG(CH₂)_k- или -G(CH₂)_jG-, где G
представляет собой кислород, серу, NR⁴ или связь, j равно 0, 1, 2, 3 или 4, и k
равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

35 R⁴ независимо выбран в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкила,
арил или гетероарил;

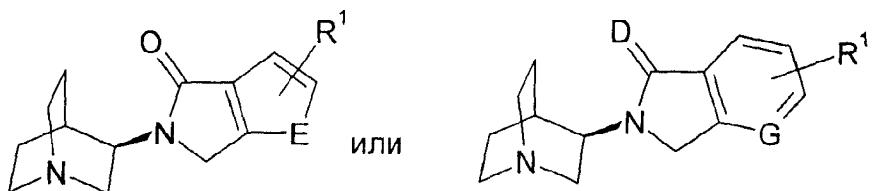
40 их стереоизомеры, энантиомеры, гидролизуемые *in vivo*
предшественники и фармацевтически приемлемые соли.

В частности, соединения по изобретению представляют собой
соединения формулы II или III, где

45 R¹ выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного
фенила, пиридила, хинолинила, пиперазинила или морфолинила, причем
указанные фенил, пиридил, хинолинил, пиперазинил или морфолинил, когда
они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил,
-C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил, галогена, групп
-CN, -NO₂, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -CH₂NR²R³, -OR²,
-CH₂OR² или -CO₂R⁴.

В частности, соединения по изобретению представляют собой R-стереоизомеры соединений формулы II или III, имеющие формулу IV или V

5



10

IV

V

,

где E, G и R¹ являются такими, как определено в данном описании.

15

В частности, соединения по изобретению представляют собой описанные здесь соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

20

В еще одном аспекте данное изобретение относится к описанным здесь соединениям, в которых один или более чем один атом представляет собой радиоизотоп того же элемента. В конкретной форме этого аспекта изобретения соединение мечено тритием. Такие радиомеченные соединения синтезируют либо включением радиомеченыих исходных веществ, либо, в случае трития, заменой водорода тритием известными способами. Известные способы включают (1) электрофильное галогенирование с последующим восстановлением галогена в присутствии источника трития, например гидрированием газообразным тритием в присутствии палладиевого катализатора, или (2) замену водорода тритием, которую осуществляют в присутствии газообразного трития и подходящего металлоорганического (например палладиевого) катализатора.

35

Соединения по изобретению, меченные тритием, полезны для обнаружения новых лекарственных соединений, которые связываются с никотиновым ацетилхолиновым рецептором $\alpha 7$ и модулируют его активность, действуя как агонисты, частичные агонисты или antagonисты. Такие меченные тритием соединения могут быть использованы в анализах, в которых измеряют замещение таких соединений для оценки связывания лигандов, которые связываются с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами $\alpha 7$.

40

45

В еще одном аспекте изобретение относится к описанным здесь соединениям, дополнительно содержащим один или более чем один атом радиоизотопа. В частной форме этого аспекта данного изобретения соединение содержит радиоактивный галоген. Такие радиомеченные соединения

50

синтезируют включением радиомеченых исходных веществ известными способами. Конкретными воплощениями этого аспекта данного изобретения являются воплощения, в которых радиоизотоп выбран из ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br ,
 5 ^{76}Br , ^{77}Br или ^{82}Br . Самым конкретным воплощением этого аспекта изобретения является воплощение, в котором радиоизотоп представляет собой ^{18}F .

В другом аспекте данное изобретение относится к описанным здесь
 10 соединениям и их применению в терапии и к композициям, содержащим их.

В другом аспекте изобретение охватывает применение описанных здесь
 15 соединений для терапевтического лечения заболеваний, опосредованных действием никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В конкретном аспекте изобретение относится к применению соединений для терапевтического лечения заболеваний, опосредованных действием никотиновых
 20 ацетилхолиновых рецепторов $\alpha 7$.

Другой аспект изобретения охватывает способ лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых полезна активация никотинового рецептора $\alpha 7$, включающий введение терапевтически
 25 эффективного количества соединения по изобретению субъекту, страдающему указанным заболеванием или состоянием.

Одно воплощение этого аспекта изобретения представляет собой способ
 30 лечения или профилактики, где расстройство представляет собой тревогу, шизофрению, манию или маниакальную депрессию.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является способ
 35 лечения или профилактики неврологических расстройств, психотических расстройств или расстройств с ухудшением умственных способностей, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является способ
 40 лечения или профилактики, где расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, недостаточность способности к обучению, недостаточность
 45 когнитивной способности, дефицит внимания, потерю памяти или синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является способ
 50 лечения или профилактики, где расстройство представляет собой болезнь

Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Туретта или нейродегенеративные расстройства, при которых имеет место потеря холинергических синапсов.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является способ 5 лечения или профилактики нарушения суточного ритма организма, никотиновой зависимости, пристрастия, боли и язвенного колита, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

Еще одно другое воплощение этого аспекта изобретения представляет 10 собой способ стимулирования прекращения курения, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является 15 фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый разбавитель, смазывающее вещество или носитель.

Еще один аспект изобретения относится к фармацевтической 20 композиции, полезной для лечения или предупреждения упомянутого здесь состояния или расстройства, возникающего в результате нарушения 25 нейротрансмиссии через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, у млекопитающего, преимущественно человека, содержащей соединение по изобретению, его энантиомер или его фармацевтически приемлемую соль в 30 количестве, эффективном в лечении или предупреждении такого расстройства или состояния, и фармацевтически приемлемые добавки или носитель.

Другое воплощение этого аспекта изобретения относится к применению 35 фармацевтической композиции по изобретению для лечения, облегчения или профилактики заболеваний или состояний человека, при которых полезна активация никотинового рецептора $\alpha 7$.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение 40 фармацевтической композиции по изобретению для лечения или профилактики неврологических расстройств, психотических расстройств или расстройств с ухудшением умственных способностей.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение 45 фармацевтической композиции по изобретению для лечения или профилактики болезни Альцгеймера, недостаточности способности к обучению, недостаточности когнитивной способности, дефицита внимания, потери памяти, 50 синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, тревоги, шизофрении или

мании или маниакальной депрессии, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Туретта, нейродегенеративных расстройств, при которых имеет место потеря холинергических синапсов, нарушения суточного ритма организма, состояния, связанного с прекращением курения, никотиновой зависимости, включая зависимость, возникающую в результате воздействия продуктов, содержащих никотин, пристрастия, боли и язвенного колита.

Дополнительным аспектом изобретения является применение соединения по изобретению, его энантиомера или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для лечения или профилактики заболеваний или состояний, упомянутых здесь.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение соединения по изобретению в производстве лекарства для лечения или профилактики заболеваний или состояний человека, при которых полезна активация никотинового рецептора $\alpha 7$.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение соединения по изобретению в производстве лекарства для лечения или профилактики неврологических расстройств, психотических расстройств или расстройств с ухудшением умственных способностей.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение соединения по изобретению в производстве лекарства для лечения или профилактики болезни Альцгеймера, недостаточности способности к обучению, недостаточности когнитивной способности, дефицита внимания, потери памяти или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение соединения по изобретению в производстве лекарства для лечения или профилактики тревоги, шизофрении или мании или маниакальной депрессии.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение соединения по изобретению в производстве лекарства для лечения или профилактики болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Туретта или нейродегенеративных расстройств, при которых имеет место потеря холинергических синапсов.

Другим воплощением этого аспекта изобретения является применение соединения, которое описано выше, в производстве лекарства для лечения или

профилактики нарушения суточного ритма организма, боли или язвенного колита.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения по изобретению в производстве лекарства для облегчения прекращения курения или лечения никотиновой зависимости или пристрастия, включая зависимость, возникающую в результате воздействия продуктов, содержащих никотин.

Для применений, способов, лекарств и композиций, упомянутых здесь, количество применяемого соединения и вводимая доза будут зависеть, разумеется, от применяемого соединения, способа введения и требуемого лечения. Однако в большинстве случаев удовлетворительные результаты достигаются, когда соединения по изобретению вводят в суточной дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг/кг массы тела животного. Такие дозы можно вводить в разделенных дозах от 1 до 4 раз в сутки или в форме с пролонгированным высвобождением. Для человека суммарная суточная доза находится в пределах от 5 мг до 1400 мг, более предпочтительно от 10 мг до 100 мг, а стандартные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, содержат от 2 мг до 1400 мг соединения в смеси с твердыми или жидкими фармацевтическими носителями, смазывающими веществами и разбавителями.

Соединения по изобретению, их энантиомеры и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать самостоятельно или в форме подходящих лекарственных препаратов для энтерального или парентерального введения. Согласно дополнительному аспекту изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая предпочтительно менее 80% и более предпочтительно менее 50% масс. соединения по изобретению в смеси с инертным фармацевтически приемлемым разбавителем, смазывающим веществом или носителем. Примерами разбавителей, смазывающих веществ и носителей являются:

- для таблеток и драже: лактоза, крахмал, тальк, стеариновая кислота;
- для капсул: винная кислота или лактоза;
- для инъекционных растворов: вода, спирты, глицерин, растительные масла;
- для суппозиториев: природные или гидрогенизированные масла или воски.

Также предложен способ приготовления такой фармацевтической композиции, включающий смешивание или компаундирование ингредиентов вместе и формование смешанных ингредиентов в таблетки или суппозитории, 5 инкапсулирование ингредиентов в капсулы или растворение ингредиентов с образованием инъекционных растворов.

Соединения по изобретению являются агонистами никотиновых 10 ацетилхолиновых рецепторов. Хотя теория не ограничивает, считается, что агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($nAChR$) подтипа $\alpha 7$ полезны в лечении или профилактике неврологических расстройств, 15 психотических расстройств и расстройств с ухудшением умственных способностей, и имеют преимущества по сравнению с соединениями, которые являются или также являются агонистами $nAChR$ подтипа $\alpha 4$. Поэтому соединения, селективные в отношении $nAChR$ подтипа $\alpha 7$, являются 20 предпочтительными. Соединения по изобретению показаны в качестве фармацевтических средств, в частности, для лечения или профилактики неврологических расстройств, расстройств настроения, психотических 25 расстройств и расстройств с ухудшением умственных способностей. Примеры психотических расстройств включают шизофрению, манию и маниакальную депрессию, и тревогу. Примеры расстройств с ухудшением умственных 30 способностей включают болезнь Альцгеймера, недостаточность способности к обучению, недостаточность когнитивной способности, дефицит внимания, потерю памяти или синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Соединения по изобретению также могут быть полезны в качестве 35 аналгезирующих средств для лечения боли, хронической боли и для лечения или профилактики болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Туретта и нейродегенеративных расстройств, при которых имеет место потеря 40 холинергических синапсов.

Кроме того, соединения по изобретению могут быть полезны также для 45 лечения или профилактики нарушения суточного ритма организма, для применения для стимулирования прекращения курения, пристрастия и для лечения или профилактики никотиновой зависимости, включая зависимость, возникающую в результате воздействия продуктов, содержащих никотин.

Считается также, что соединения по изобретению полезны для лечения и профилактики язвенного колита.

Соединения по изобретению имеют преимущество в том, что они могут быть менее токсичными, более эффективными, более длительно действующими, иметь более широкий диапазон активности, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, более легко всасываться или обладать другими полезными фармакологическими свойствами.

Соединения по изобретению существуют в таутомерных или энантиомерных формах, каждая из которых входит в объем изобретения. Различные оптические изомеры могут быть выделены разделением рацемической смеси соединений общепринятыми способами, например фракционированной кристаллизацией или хиральной ВЭЖХ. Альтернативно, индивидуальные энантиомеры могут быть получены в результате взаимодействия соответствующих оптически активных исходных веществ в реакционных условиях, не вызывающих рацемизацию.

Фармацевтически приемлемые производные включают сольваты и соли. Например, соединения по изобретению могут образовывать соли присоединения кислоты с кислотами, такими как традиционные фармацевтически приемлемые кислоты, например малеиновая, соляная, бромистоводородная, фосфорная, уксусная, фумаровая, салициловая, лимонная, молочная, миндальная, винная и метансульфоновая кислоты.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакологическая активность соединений по изобретению может быть измерена в тестах, изложенных ниже:

Тест А – Анализ на сродство к nAChR подтипа $\alpha 7$

Связывание ^{125}I - α -бунгаротоксина (BTX) с гиппокампальными мембранными крыс. Гиппокамп крыс гомогенизировали в 20 объемах холодного буфера для гомогенизации (НВ) (НВ: концентрации компонентов (мМ): три(гидроксиметил)аминометан 50; MgCl_2 1; NaCl 120; KCl 5; рН 7,4). Гомогенат центрифугировали в течение 5 минут при $1000 \times g$, супернатант сохраняли, а осадок реэкстрагировали. Объединенные супернатанты центрифугировали в течение 20 минут при $12000 \times g$, промывали и ресуспендировали в НВ. Мембранны (30-80 мкг) инкубировали с 5 нМ $[^{125}\text{I}]$ -а-

5 BTX, 1 мг/мл BSA (бычьего сывороточного альбумина), тестируемым лекарственным средством и с либо 2 mM CaCl₂, либо 0,5 mM EGTA [этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)] в течение 2 часов при 21°C, а
 10 затем фильтровали и промывали 4 раза на фильтрах из стекловолокна Whatman (толщина C) с использованием харвестера Brandel. Предварительная обработка фильтров 1% BSA/0,01% PEI (полиэтиленимин) в воде в течение 3 часов была необходима для низших контрольных фильтров (0,07% от общего числа импульсов в минуту). Неспецифическое связывание характеризовали с помощью 100 мкМ (–)-никотина, и специфическое связывание типично составляло 75%.

15

Тест В – Анализ на средство к nAChR подтипа α4

Связывание [³H]-(-)-никотина. Используя модифицированную методику Martino-Barrows и Kellar (Mol. Pharm. (1987) 31:169-174), мозг крысы (кору и гиппокамп) гомогенизировали так же, как в анализе связывания [¹²⁵I]-α-BTX, центрифугировали в течение 20 минут при 12000 × g, дважды промывали и
 20 затем ресуспенсировали в НВ, содержащем 100 мкМ дизопропилфторfosфата. Через 20 минут при 4°C мембранны (приблизительно 0,5 мг) инкубировали с 3 нМ [³H]-(-)-никотином, тестируемым лекарственным
 25 средством, 1 мкМ атропина и с либо 2 mM CaCl₂, либо 0,5 mM EGTA в течение 1 часа при 4°C и затем фильтровали на фильтрах из стекловолокна Whatman (толщина C) (предварительно обработанных в течение 1 часа 0,5% PEI) с
 30 использованием харвестера Brandel. Неспецифическое связывание характеризовали с помощью 100 мкМ карбахолина, и специфическое связывание типично составляло 84%.

35

Анализ данных по связыванию для тестов А и В

Значения IC₅₀ и псевдокоэффициенты Хилла (n_H) подсчитывали с
 40 использованием программы нелинейного выравнивания кривых ALLFIT (DeLean A, Munson P J и Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102). Кривые насыщения подгоняли к одноцентровой модели с использованием программы нелинейной регрессии ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)), получив
 45 значения K_D 1,67 и 1,70 нМ для лигандов [¹²⁵I]-α-BTX и [³H]-(-)-никотина соответственно. Значения K_i оценивали с использованием общего уравнения Ченга-Прусоффа (Cheng-Prusoff):

50

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([\text{лиганд}] / K_D))^n - 1),$$

где значение $n = 1$ использовали всегда, когда $n_H < 1,5$, а значение $n = 2$ использовали, когда $n_H \geq 1,5$. Образцы анализировали в трех повторах, и разброс типично составлял $\pm 5\%$. Значения K_i определяли, используя 6 или более концентраций лекарственных средств.

Соединения по изобретению, как правило, обладают средством связывания (K_i) менее 1 мкМ либо в тесте А, либо в тесте В.

Тест С – Анализ на Р-гликопротеин-опосредованный выброс

Р-гликопротеин-опосредованный (Pgp) транспорт анализировали на клетках почки собаки Madin-Darby, экспрессирующих Р-гликопротеин человека (MDR1-MDCK), следующим образом.

Клеточные линии MDR1-MDCK поддерживали в культуре в минимальной поддерживающей среде Дульбекко (DMEM), содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (FBS), при 37°C и в атмосфере 5% CO₂ и пересевали дважды в неделю.

Для проведения анализа клетки засевают на апикальную сторону (A) 12-луночных планшетов Costar в количестве 0,5 мл на лунку при плотности клеток 300000 клеток на мл или в 24-луночные планшеты Falcon в количестве 0,4 мл на лунку при плотности клеток 150000 клеток на мл и добавляют 1,5 мл (12-луночные планшеты) или 1 мл (24-луночные планшеты) среды в базолатеральные (B) камеры Transwell. Среду ежедневно заменяют, и монослои используют для анализов транспорта через 3 дня после засева. Монослои подпитывают за 2 часа до проведения анализа транспорта.

Электроды-пинцеты располагают в контакте со средой по обе стороны монослоя и определяют сопротивление монослоя. Нормальные значения сопротивления монослоя составляют от 130 до 160 ом/см².

Анализ транспорта проводят вручную с использованием 12-луночных планшетов и выполняют в направлениях от базолатеральной к апикальной (B к A) и от апикальной к базолатеральной (A к B) стороне в трех повторах. Тестируемые соединения растворяют в ДМСО и разбавляют до тестируемых концентраций HBSS (сбалансированным солевым раствором Хенкса) с конечной концентрацией ДМСО в тестируемом растворе <1%. Мембранные проницаемые вставки марки Transwell промывают HBSS при 37°C в течение 20-40 минут и готовят дополнительные планшеты.

Для экспериментов А к В в лунку добавляют 1,5 мл HBSS, после чего во вставку добавляют 0,5 мл тестируемого раствора. Для экспериментов В к А в лунку добавляют 1,5 мл тестируемого раствора, после чего во вставку добавляют 0,5 мл HBSS. Вставки переносят в дополнительный планшет, и планшеты инкубируют на водяной бане при 37°C при скорости встряхивания 70 об/мин в течение 60 минут. В конце каждого эксперимента вставки удаляют из планшетов, и образцы переносят и из донорских, и из приемных камер в виалы для ЖХВД и анализируют стандартными методами ЖХ/МС/МС. Используют калибровочные стандарты 0; 0,005; 0,05 и 0,5 мкМ.

Расчет результатов:

Эффективную проницаемость рассчитывают по следующим уравнениям:

$$Papp = [(Vr \times Cr) \div (A \times t \times Co)] \times 1000000 \text{ (} 10^{-6} \text{ см/с)}$$

$$\text{Соотношение потоков} = Papp_{(B \text{ к } A)} \div Papp_{(A \text{ к } B)}$$

$$MB \text{ (% выхода)} = \{[(Vr \times Cr) + (Vd \times Cd)] \div (Vd \times Co)\} \times 100,$$

где: Vr = объем приемника, см³; Cr = концентрация в приемнике за 60 минут; Co = начальная концентрация в доноре; Vd = объем донора; Cd = концентрация в доноре за 60 минут; A = площадь поверхности мембранных проницаемых вставок Transwell; и t = 60 минут.

Соединения по изобретению в этом тесте, как правило, имеют соотношение А-В/В-А менее 2,5.

Получение соединений по изобретению

Соединения по изобретению могут быть получены согласно схеме I.

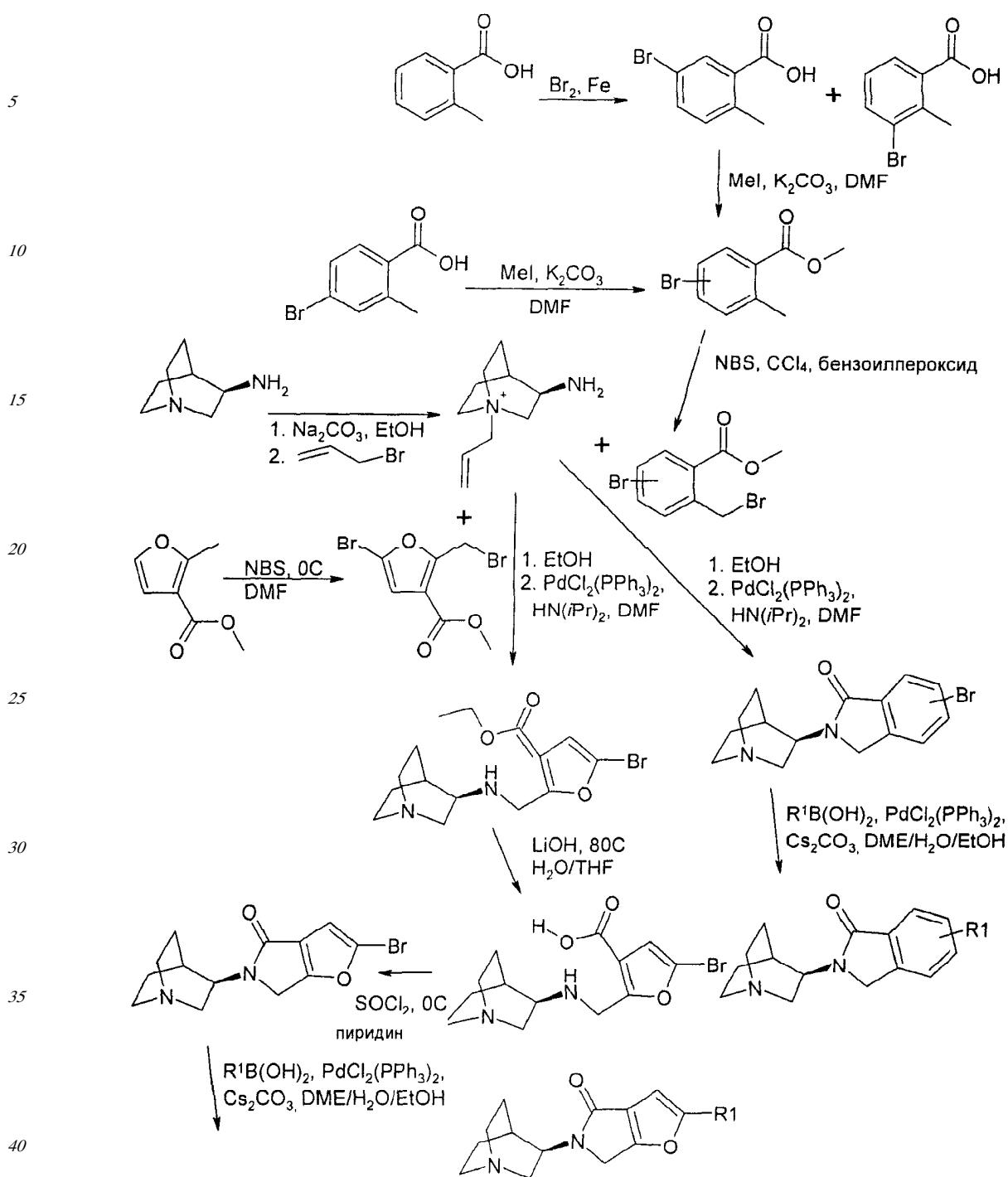
35

40

45

50

СХЕМА I

**Общие экспериментальные методики и определения**

Если не оговорено особо, галогено включает хлоро, бромо, фторо и йодо;
 С₁₋₆алкил включает метил, этил и линейный, циклический или разветвленный пропил, бутил, пентил или гексил; С₂₋₆алкенил включает этенил, 1-пропенил, 2-пропенил или 3-пропенил и линейный, разветвленный или циклический бутенил, пентенил или гексенил; С₂₋₆алкинил включает этинил или пропинил;

С₁₋₄алкильные группы, указанные здесь, например, метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, либо отдельно, либо в составе другой группы, могут быть прямочепочечными или разветвленными, и С₃₋₄алкильные группы также могут быть циклическими, например циклопропил или циклобутил. Алкильные группы, указанные здесь, могут иметь в качестве заместителей один, два или три атома галогена.

Если не оговорено особо, арил относится к фенильному кольцу, которое может иметь 1, 2 или 3 заместителя, которые описаны здесь.

Если не оговорено особо, гетероарил относится к 5- или 6-членному ароматическому или гетероароматическому кольцу, содержащему от ноля до трех атомов азота, ноль или один атом кислорода и ноль или один атом серы, при условии, что данное кольцо содержит по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы, который может иметь один или более заместителей, которые описаны здесь.

Если не оговорено особо, в приведенных ниже примерах:

(1) Операции проводили при температуре окружающей среды, то есть в пределах от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как аргон или азот;

(2) Упаривание проводили роторным испарением в вакууме, и процедуры обработки проводили после удаления остаточного твердого вещества фильтрацией;

(3) Колоночную хроматографию (флэш-метод) и жидкостную хроматографию среднего давления (ЖХСД) выполняли на силикагеле ICN Ecochrom 60 ангстрем. В случаях, когда использовали обращенно-фазовую жидкостную хроматографию высокого давления (ОФ-ЖХВД) в качестве метода очистки, использовали аппаратуру Gilson (инжектор 215, насосы 333 и детектор 155 УФ/видимой области) и обращенно-фазовую колонку Varian C8 (неравномерная нагрузка 60 ангстрем при размере частиц 8 мкм, 41,4 мм ID (внутренний диаметр) × 250 мм). Градиентное элюирование проводили водной 0,1% трифторуксусной кислотой/ацетонитрилом с 0,1% трифторуксусной кислотой. Если не оговорено особо, выборка была на основе сигнала при 254 нм. В случаях, когда требовалась нормально-фазовая жидкостная хроматография высокого давления (НФ-ЖХВД), использовали аппаратуру Dynamax (сдвоенные насосы SD-1 и детектор UV-1 УФ/видимой области с

5 проточной кюветой Supergrep) и нормально-фазовую колонку с силикагелем Rainin (неравномерная нагрузка 60 ангстрем при размере частиц 8 мкм, 41,4 мм ID × 250 мм). Изократическое элюирование проводили раствором 0,5% изопропилового спирта в гексанах. Хроматографию со сверхкритической подвижной фазой (SFC) проводили на SFC-системе Berger Autoprep, как правило, с использованием метанола (содержащего 0,5% диметилэтамина) в диоксиде углерода и колонки Berger Diol (5 микрон, размер пор 60 Å).

(4) В большинстве случаев, структуры конечных продуктов соединений подтверждали методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС); данные масс-спектрометрии с ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении) получали с использованием спектрометра Waters Platform LCZ и, по обстоятельствам, собирали либо данные по положительно заряженным ионам, либо данные по отрицательно заряженным ионам; величины химических сдвигов ЯМР измеряли по дельта шкале; спектры протонного магнитного резонанса определяли с использованием спектрометра Bruker Avance 300, работающего при напряженности поля 300 МГц; использовали следующие аббревиатуры: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, уширенный;

(5) Структуры и чистоту промежуточных соединений оценивали тонкослойной хроматографией, ЖХВД, инфракрасным (ИК) и/или ЯМР анализами:

(6) Точки плавления определяли с использованием прибора для определения точек плавления Meltemp 3.0 или устройства с использованием масляной бани; точки плавления для соединений определяли после кристаллизации из подходящего органического растворителя или смеси растворителей:

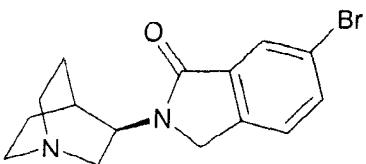
(8) ДМСО означает диметилсульфоксид.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИСХОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Исходные вещества для описанных здесь соединений либо были приобретены, либо были получены стандартными способами из известных веществ. Например, приведенные ниже способы иллюстрируют, но не ограничивают получение промежуточных соединений и исходных веществ.

Способ А2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бром-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

5



10

Обычно следовали методике Cappelli *et al.*, (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2002), 10(3), 779-801). Гидрохлорид (R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амина (1,14 г; 5,72 ммоль) и карбонат натрия (2,43 г; 23 ммоль) нагревали с обратным холодильником в этаноле (60 мл) в течение 1 часа. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Добавляли аллилбромид (657 мг; 5,43 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, при комнатной температуре в течение 15 минут и в конце при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Затем полученный (R)-1-аллил-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иламин сразу обрабатывали метиловым эфиrom 5-бром-2-бромметилбензойной кислоты (5,72 ммоль) в минимальном количестве этанола и нагревали при температуре дефлегмации в течение ночи. Полученную смесь фильтровали, пока она оставалась горячей, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в N,N'-диметилформамид (60 мл) и последовательно обрабатывали бистрифенилfosфинихлоридом палладия (110 мг; 0,16 ммоль) и дизопропиламином (3,6 мл; 25,7 ммоль). Раствор нагревали при 100°C в течение 1 часа. ЖХВД показала полное превращение в продукт со снятой защитой. Растворитель удаляли под глубоким вакуумом, и полученную суспензию распределяли между 1 н. соляной кислотой и хлороформом (2 × 80 мл). После интенсивного перемешивания слои разделяли, и водный слой экстрагировали хлороформом (2 × 80 мл). Водный слой доводили до pH>12 5 н. гидроксидом натрия и снова экстрагировали хлороформом (3 × 80 мл). Последние органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Это твердое вещество растирали в смеси ацетон/диэтиловый эфир и фильтровали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (490 мг; 27%). Порцию этого твердого вещества очищали для аналитических целей обращенно-фазовой ЖХВД с использованием градиента от 20 до 60%

ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты в качестве элюента. Соединение получили в виде белого твердого вещества (выход 58%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.79 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 6.6$ Гц, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.67 (q, $J = 18.8$ Гц, 2H), 4.19 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.12 (ddd, $J = 14.1$, 9.9, 2.1 Гц, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.7$ Гц, 3H), 2.00 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.24 (s, 1H); МС m/z: 10 321/323 (M+H) $^+$.

Метиловый эфир 5-бром-2-бромметилбензойной кислоты

Метиловый эфир 5-бром-2-метилбензойной кислоты (1,31 г; 5,72 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (40 мл). Добавляли бензоилпероксид (10-20 мг) и NBS (N-бромсукцинимид) (1,01 г; 5,72 ммоль), и эту реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 100°C. Ход реакции отслеживали ЖХВД и определили, что она закончилась через 1,25 часа. Добавляли силикагель, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество очищали на силикагеле с использованием 5% этилацетата в гексанах в качестве элюента и посредством ЯМР определяли чистоту, которая 20 составила 85% (продукт содержал 10% исходного материала и 5% метилового эфира 5-бром-2,2-дибромметилбензойной кислоты), и затем использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl₃) δ 8.10 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Гц, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.90 (s, 3H).

Метиловый эфир 5-бром-2-метилбензойной кислоты

Смесь 5-бром-2-метилбензойной кислоты и 3-бром-2-метилбензойной кислоты 60:40 (8,0 г; 0,037 моль) растворяли в N,N'-диметилформамиде (130 35 мл). Последовательно добавляли метилйодид (2,28 мл; 2,3 моль) и карбонат калия (5,11 г; 0,037 моль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 40 при комнатной температуре в течение 2 часов, по истечении которых посредством ЖХВД определили, что реакция закончена. Растворитель удаляли под глубоким вакуумом, и полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем, используя 5% этилацетат в гексанах в качестве элюента. 45 Получали смесь изомеров в виде масла и затем разделяли ее препаративной нормально-фазовой ЖХВД с использованием 0,5% изопропилового спирта в гексанах в качестве элюента. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества (1,38 г; 29%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl₃) δ 50

8.04 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

5-Бром-2-метилбензойная кислота

5 В круглодонную колбу загружали бром (4 мл; 78 ммоль) и железо (300 мг) и охлаждали до 0°C. Добавляли 2-метилбензойную кислоту (5,0 г; 37 ммоль), и супензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь 10 осторожно растирали с водой с получением красновато-коричневого твердого вещества, которое отделяли фильтрованием и сушили при 50°C в течение 4 часов. Посредством ЯМР определили, что вещество (8,0 г; количественный 15 выход) представляет собой смесь 5- и 3-бромизомеров 60:40. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.61 (s, 3H).

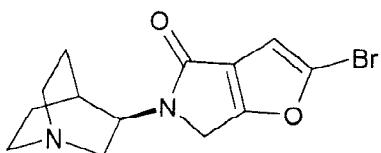
20 Проводили дополнительную очистку отдельной порции смеси 60:40, взяв 12,5 граммов смеси и растворив ее в 200 мл метанола. При перемешивании при комнатной температуре медленно добавляли 250 мл 0,1 н. водной соляной кислоты с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество 25 отфильтровывали и сушили при 60°C под вакуумом с получением 4,31 граммов желтоватого твердого вещества в виде единственного изомера 5-бромтолуоловой кислоты. ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.91 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.47 (s, 3H). 30

Способ В

В Способе В используют исходные вещества, описанные в Способе А, и способ, описанный в Примере 2.

Способ С

5-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-бром-5,6-дигидро-фуро[2,3-с]пиррол-4-он



45 2-[(R)-(1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]метил}-5-бром-фуран-3-карбоновую кислоту (3,92 ммоль) растворяли в пиридине (35 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли тионилхлорид (572 мкл; 7,84 ммоль) одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 50 ЖХВД показала, что исходный материал еще присутствует.Добавляли

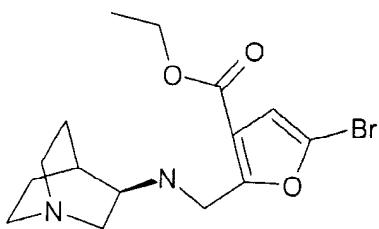
дополнительное количество тионилхлорида (286 мкл; 3,92 ммоль) при 0°C. Через 1 час выдержки при комнатной температуре ЖХВД показала, что весь исходный материал израсходован. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток переносили в хлороформ и промывали 1 н. соляной кислотой. Водный слой экстрагировали хлороформом и затем подщелачивали до pH 12 5 н. гидроксидом натрия. Щелочной водный слой затем экстрагировали хлороформом. Последние органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Это масло переносили в диэтиловый эфир и дважды упаривали с получением рыжевато-коричневого порошкообразного твердого вещества. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром, отделяли посредством фильтрации и сушили под вакуумом в течение ночи с получением соединения, указанного в заголовке, в виде коричневого твердого вещества (509 мг; 41%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 6.91 (s, 1H), 4.67 (q, $J = 17.1$ Гц, 2H), 4.09 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.09 (t, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H), 1.93 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 1H); МС m/z: 311/313 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2-[(R)-(1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]метил}-5-бром-фуран-3-карбоновая

кислота

Этиловый эфир 2-[(R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]метил}-5-бром-фуран-3-карбоновой кислоты (1,4 г; 3,92 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл). Добавляли раствор гидроксида лития (94 мг; 3,92 ммоль) в воде (30 мл), и смесь нагревали при 90°C в течение 45 минут, при 50°C в течение 1 часа и затем при 80°C в течение 0,5 часа. Добавляли дополнительное количество гидроксида лития (20 мг; 0,83 ммоль) и этанол (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 0,5 часа и затем при температуре дефлегмации в течение 15 минут. В это время анализ ЖХВД показал, что реакция закончена. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток освобождали от толуола (однократно) и прямо использовали в следующей реакции. МС m/z: 329/331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этиловый эфир 2-[(R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]метил}-5-бром-фуран-3-карбоновой кислоты



5

10

15

20

25

30

35

Соединение, указанное в заголовке, получали из гидрохлорида (R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амина и метилового эфира 5-бром-2-бромметилфуран-3-карбоновой кислоты по методике, описанной в Способе А. Вместо ожидаемой циклизации происходила переэтерификация метилового эфира в этиловый эфир. После обычной обработки порцию вещества (4,66 г; темно-коричневое масло) очищали обращенно-фазовой ЖХВД с использованием градиента от 10 до 30% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты в качестве элюента (2-дюймовая обращенно-фазовая колонка C8, система Gilson). Фракции объединяли и концентрировали с получением масла, которое переносили в 1,0 н. гидроксид натрия и экстрагировали хлороформом. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде прозрачного масла. Остаток вещества очищали на силикагеле с использованием 5% 7 н. амиака в метаноле в хлороформе в качестве элюента. Соединение получили в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 10.81 (уширенный s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.48 (уширенный s, 2H), 4.29 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.76-3.05 (m, 7H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.03-1.71 (m, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 1H); МС m/z: 357/359 (M+H)⁺.

Метиловый эфир 5-бром-2-бромметил-фуран-3-карбоновой кислоты

40

45

50

Соединение, указанное в заголовке, получали, как описано Khatuya (Tetrahedron Letters (2001), 42(14), 2643-2644). Метиловый эфир 2-метилфуран-3-карбоновой кислоты (5,0 г; 35,7 ммоль) растворяли в N,N'-диметилформамиде (10 мл) и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (15,88 г; 89,2 ммоль). Приблизительно 6,5 граммов NBS добавляли в течение 45 минут, по истечении которых посредством ЖХВД определили, что произошло окончательное образование метилового эфира 5-бром-2-метилфуран-3-карбоновой кислоты. Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и добавляли остаток NBS в течение 1,5 часа.

Реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром и водой. Водный слой экстрагировали эфиром, а объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. N,N'-диметилформамид удаляли под глубоким вакуумом, и вещество адсорбировали на силикагель и пропускали через колонку с силикагелем, используя 5% этилацетат в гексанах в качестве элюента. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде очень бледно-зеленоватого, воскообразного твердого вещества (4,86 г; 46%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 6.93 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

Способ D

В Способе D используют исходные вещества, описанные в Способе А, и способ, описанный в Примере 4.

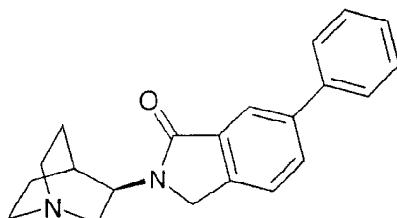
Способ Е

В Способе Е используют продукт из Способа А в качестве исходного вещества и способ, описанный в Примере 5.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-фенил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

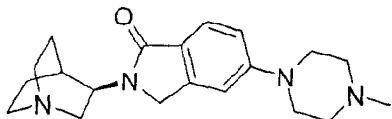


2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-он (200 мг; 0,62 ммоль), фенилбороновую кислоту (89,7 мг; 0,75 ммоль), бистрифенилfosфинихлорид палладия (56 мг; 0,08 ммоль) и карбонат цезия (403 мг; 1,24 ммоль) объединяли в сосуде для микроволнового реактора Smith и растворяли в смеси диметиловый эфир этиленгликоля/вода/этанол (1:1:1; 3 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе Smith при 150°C в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали 1 н. гидроксидом натрия и экстрагировали хлороформом (трижды). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением продукта в виде масла. Это вещество очищали обращенно-фазовой ЖХВД с использованием градиента от 20 до 60% смеси

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты в течение 25 минут. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между 2 н. гидроксидом натрия и хлороформом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (67 мг; 34%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.90 (dd, $J = 8.2$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 7.70 (q, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.74 (q, $J = 18.5$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.15 (ddd, $J = 14.7, 10.1, 1.7$ Гц, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 8.1$ Гц, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H); МС m/z: 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 2

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он



25

30

35

40

45

50

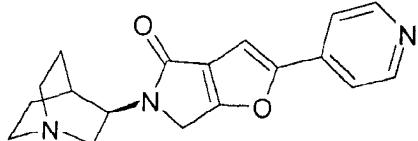
В круглодонную колбу на 50 мл загружали 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-он (250 мг; 0,778 ммоль), трис(дибензилиденацетон)-дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (15 мг; 0,016 ммоль), 2,2'-бис(дифенилfosфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) (30 мг; 0,047 ммоль) и толуол (8 мл). Реакционную смесь последовательно обрабатывали *трет*-бутоксидом натрия (94 мг; 1,09 ммоль) и 1-метилпиперазином (0,104 мл; 0,934 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток суспендировали в 5% растворе метанола в хлороформе и фильтровали через слой диатомитовой земли. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и вещество очищали обращенно-фазовой ЖХВД с использованием градиента от 10 до 40% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты в качестве элюента. Фракции объединяли и концентрировали с получением масла, которое переносили в 1,0 н. гидроксид натрия и экстрагировали хлороформом. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (114 мг; 43%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.45 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9.1$ Гц,

1H), 4.56 (q, $J = 18.1$ Гц, 2H), 4.14 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.25 (t, $J = 5.2$ Гц, 4H), 3.08 (t, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.45 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 3.0$ Гц, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 1H); MC m/z: 341 ($M+H$)⁺.

Пример 3

5-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-фенил-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-он

10



15

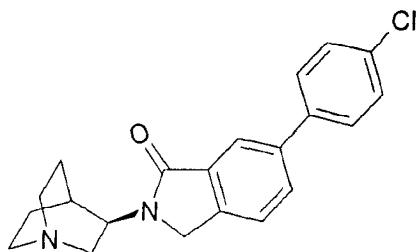
Соединение, указанное в заголовке, получили в виде бледно-зеленого твердого вещества с выходом 28% из 5-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-бром-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-она и фенилбороновой кислоты способом, аналогичным способу, описанному в Примере А, за исключением того, что УФ-детектирование во время очистки проводили при 280 нм. ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.75 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.74 (q, $J = 17.3$ Гц, 2H), 4.13 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.12 (ddd, $J = 13.4$, 9.9, 1.8 Гц, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.96 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 1H); MC m/z: 309 ($M+H$)⁺.

Пример 4

30

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(4-хлорфенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он

35



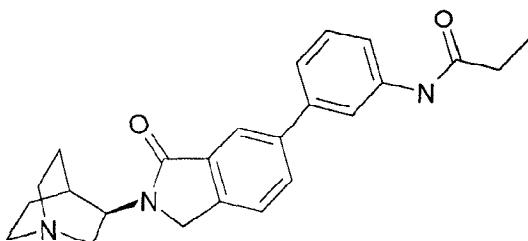
40

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-он (130 мг; 0,41 ммоль), 4-хлорфенилбороновую кислоту (70 мг; 0,45 ммоль), бистрифенилfosфиндихлорид палладия (57 мг; 0,081 ммоль) и карбонат цезия (395 мг; 1,21 ммоль) растворяли в смеси этанол/диметиловый эфир этиленгликоля/вода (7:3:2; 5 мл). Нагревали до 80°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в 5% раствор метанола в хлороформе и фильтровали через фритту с размером пор 0,2 микрона. Растворитель удаляли при пониженном давлении,

и вещество очищали обращенно-фазовой ЖХВД с использованием градиента от 10 до 40% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты в качестве элюента. Фракции объединяли и концентрировали с получением масла, которое переносили в 1,0 н. гидроксид натрия и экстрагировали хлороформом. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (98 мг; 68%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.76 (d, J = 10.2 Гц, 2H), 7.68 (d, J = 11.3 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 16.2 Гц, 2H), 4.80 и 4.68 (AB, J = 18.5 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, J = 11.1 Гц, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H); МС m/z: 353 ($M+\text{H}$) $^+$.

Пример 5

N-[3-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-
ил)фенил]бутирамид

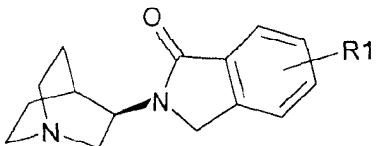


6-(3-Аминофенил)-2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (84 мг; 0,252 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл). К этому раствору добавляли бутирилхлорид одной порцией. Этот раствор затем перемешивали при комнатной температуре. За ходом реакции следили посредством ЖХВД и определили, что она закончилась через 1,5 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество очищали с помощью силикагеля с использованием 5% 7 н. аммонизированного метанола в хлороформе. Соединение получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (выход 58%). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.98 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.69 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.82 и 4.69 (AB, J = 18 Гц, 2H), 4.25 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 3.15 (t, J = 11.6 Гц, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, J = 9.6 Гц, 1H), 2.34 (q, J = 8.6 Гц, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.89-1.73 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.10 (t, J = 10.5 Гц, 3H); МС m/z: 390 ($M+\text{H}$) $^+$.

Примеры 6-23

Соединения Примеров с 6 до 23 приведенны ниже формулы

5



10

получали по методикам, описанным здесь.

Пример 62-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 27%.

15

(Смотри Способ А). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.79 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.6 Гц, J = 1.9 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.67 (q, J = 18.8 Гц, 2H), 4.19 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 3.12 (ddd, J = 14.1, 9.9, 2.1 Гц, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.7 Гц, 3H), 2.00 (q, J = 2.8 Гц, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.24 (s, 1H); МС m/z: 321/323 ($M+H$)⁺.

20

Пример 72-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

25

Соединение получили в виде желтоватого твердого вещества с выходом 22% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 3-пиридилилбороновой кислоты, как описано в Примере 1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.95 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.60 (dd, J = 4.6, 1.4 Гц, 1H), 8.15 (dt, J = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 8.1, 4.8 Гц, 1H), 4.76 (q, J = 18.6 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.1, 10.1, 1.8 Гц, 1H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H); МС m/z: 320 ($M+H$)⁺.

35

Пример 82-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-пиридин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

40

Соединение получили в виде желтоватого твердого вещества с выходом 23% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 4-пиридилилбороновой кислоты, как описано в Примере 1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.66 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 5.9, 1.7 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 4.5, 1.6 Гц, 1H), 7.76 (t, J = 8.3 Гц, 2H), 4.77 (q, J = 18.9 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 3.15 (ddd, J = 14.3, 10.1, 1.7 Гц, 1H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.7 Гц, 1H).

50

Гц, 3Н), 2.03 (q, $J = 2.7$ Гц, 1Н), 1.88-1.75 (m, 1Н), 1.72-1.58 (m, 2Н), 1.50-1.37 (m, 1Н); МС m/z: 320 ($M+H$)⁺.

Пример 9

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 30% из гидрохлорида (R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амина и метилового эфира 4-бром-2-бромметилбензойной кислоты, как описано в Примере 1. 1 Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.83 (s, 1Н), 7.63 (q, $J = 10.1$ Гц, 1Н), 7.61 (s, 1Н), 4.69 (q, $J = 18.7$ Гц, 2Н), 4.18 (t, $J = 7.9$ Гц, 1Н), 3.13 (ddd, $J = 14.9, 10.2, 1.6$ Гц, 1Н), 3.00-2.86 (m, 2Н), 2.73 (t, $J = 7.6$ Гц, 3Н), 2.02-1.96 (m, 1Н), 1.84-1.71 (m, 1Н), 1.68-1.55 (m, 2Н), 1.48-1.29 (m, 1Н); МС m/z: 321/323 ($M+H$)⁺.

Пример 10

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-фенил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 17% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и фенилбороновой кислоты, как описано в Примере 1. 1 Н ЯМР (300.132 МГц, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 7.7$ Гц, 1Н), 7.71-7.58 (m, 4Н), 7.51-7.37 (m, 3Н), 4.65 (dd, $J = 22.8, 16.6$ Гц, 2Н), 4.45 (t, $J = 8.4$ Гц, 1Н), 3.38 (ddd, $J = 14.8, 10.3, 2.0$ Гц, 1Н), 3.07 (dd, $J = 14.2, 6.9$ Гц, 2Н), 2.91 (t, $J = 7.7$ Гц, 3Н), 2.16 (q, $J = 2.9$ Гц, 1Н), 1.93-1.78 (m, 1Н), 1.77-1.51 (m, 3Н); МС m/z: 319 ($M+H$)⁺.

Пример 11

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 38% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 3-пиридилилбороновой кислоты, как описано в Примере 1.* 1 Н ЯМР (300.132 МГц, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, $J = 1.9$ Гц, 1Н), 8.65 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Гц, 1Н), 7.95 (d, $J = 7.9$ Гц, 1Н), 7.91 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Гц, 1Н), 7.68 (d, $J = 8.3$ Гц, 1Н), 7.66 (s, 1Н), 7.41 (dd, $J = 8.2, 4.9$ Гц, 1Н), 4.67 (dd, $J = 22.6, 16.8$ Гц, 2Н), 4.45 (t, $J = 8.3$ Гц, 1Н), 3.39 (ddd, $J = 15.3, 10.2, 2.2$ Гц, 1Н), 3.07 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Гц, 2Н), 2.91 (t, $J = 7.3$ Гц, 3Н), 2.16 (q, $J = 2.9$ Гц, 1Н), 1.91-1.78 (m, 1Н), 1.77-1.52 (m, 3Н); МС m/z: 320 ($M+H$)⁺.

Пример 12

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-пиридин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде рыжевато-коричневого/белого остатка с выходом 17% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-бром-2,3-

дигидроизоиндол-1-она и 4-пиридилилбороновой кислоты, как описано в Примере 1.* ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 8.71 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Гц, 2H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J = 9.4$ Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Гц, 2H), 4.67 (dd, $J = 24.4, 16.6$ Гц, 2H), 4.45 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.39 (ddd, $J = 14.6, 10.1, 1.9$ Гц, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.7, 6.7$ Гц, 2H), 2.91 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H), 2.16 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H); МС m/z: 320 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 13

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде светло-рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 36% из гидрохлорида (R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амина и метилового эфира 3-бром-2-бромметилбензойной кислоты, как описано в Примере 1.** ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.86 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.66 (dd, $J = 45.8, 17.6$ Гц, 2H), 4.50 (t, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.65 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.50-3.11 (m, 4H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 2.01-1.70 (m, 1H); МС m/z: 321/323 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 14

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-фенил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 33% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и фенилбороновой кислоты, как описано в Примере 1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 7.89-7.82 (m, 1H), 7.57-7.42 (m, 7H), 4.61 (dd, $J = 27.0, 17.0$ Гц, 2H), 4.40 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.35 (ddd, $J = 14.6, 10.0, 2.0$ Гц, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.13 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.86-1.64 (m, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H); МС m/z: 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 15

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде белой пены с выходом 17% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 3-пиридилилбороновой кислоты, как описано в Примере 1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.1$ Гц, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Гц, 1H), 7.80 (dt, $J = 7.9, 1.8$ Гц, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Гц, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Гц, 1H), 4.61 (dd, $J = 24.4, 16.9$ Гц, 2H), 4.40 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.36 (ddd, $J = 14.1, 10.1, 1.9$ Гц, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 3H), 2.13 (q, $J = 2.9$ Гц, 1H), 1.87-1.47 (m, 4H); МС m/z: 320 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 162-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-пиридин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде светло-рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 20% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 4-пиридилибороновой кислоты, как описано в Примере 1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 8.75 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Гц, 2H), 7.93 (dd, $J = 6.5, 2.1$ Гц, 1H), 7.61 (q, $J = 6.7$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 6.4$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Гц, 2H), 4.63 (dd, $J = 27.0, 17.0$ Гц, 2H), 4.40 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.37 (ddd, $J = 13.9, 9.9, 2.1$ Гц, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.13 (q, $J = 2.9$ Гц, 1H), 1.87-1.47 (m, 4H); MC m/z: 320 ($\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 172-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-7-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде желтоватого твердого вещества с выходом 54% из гидрохлорида (R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амина и метилового эфира 2-бром-6-бромметилбензойной кислоты, как описано в Примере 1.** ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.63 (dd, $J = 17.1, 7.7$ Гц, 2H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.67 (q, $J = 18.2$ Гц, 2H), 4.37 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.50 (t, $J = 11.7$ Гц, 1H), 3.36 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Гц, 1H), 3.26 (td, $J = 11.8, 4.8$ Гц, 1H), 3.09 (t, $J = 7.7$ Гц, 3H), 2.26 (q, $J = 3.1$ Гц, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.69 (t, $J = 12.2$ Гц, 1H); MC m/z: 321/323 ($\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 182-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-7-фенил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 26% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-7-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и фенилбороновой кислоты, как описано в Примере 1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 7.57 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 5H), 4.61 (dd, $J = 22.2, 16.6$ Гц, 2H), 4.40 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.33 (ddd, $J = 14.5, 10.3, 2.3$ Гц, 1H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.11 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H); MC m/z: 319 ($\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 192-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-7-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 22% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-7-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 3-пиридилибороновой кислоты, как описано в Примере

1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.62 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.95 (dt, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.7, 5.0$ Гц, 1H), 4.63 (dd, $J = 23.8, 16.8$ Гц, 2H), 4.39 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.34 (ddd, $J = 14.3, 9.9, 2.2$ Гц, 1H), 3.07-2.77 (m, 5H), 2.11 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.89-1.48 (m, 4H); MC m/z: 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 20

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-7-пиридин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде желтоватого твердого вещества с выходом 96% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-7-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 4-пиридинилбороновой кислоты, как описано в Примере 1. ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 8.67 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Гц, 2H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.64 (dd, $J = 23.6, 17.0$ Гц, 2H), 4.39 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.34 (ddd, $J = 14.3, 10.3, 2.0$ Гц, 1H), 3.09-2.78 (m, 5H), 2.11 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.63-1.49 (m, 1H); MC m/z: 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21

(R)-2-(1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде светло-рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 4% из гидрохлорида (R)-(1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил)амина и метилового эфира 2-бромметилбензойной кислоты, как описано в Примере 1.* ^1H ЯМР (300.132 МГц, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.58-7.41 (m, 3H), 4.59 (dd, $J = 23.8, 16.5$ Гц, 3H), 4.43 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.36 (ddd, $J = 14.1, 10.0, 2.1$ Гц, 1H), 3.05 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.90 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 2.13 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H); MC m/z: 243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 22

2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-

дигидроизоиндол-1-он

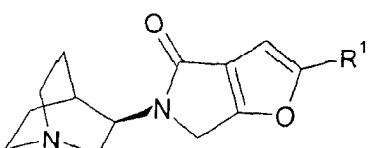
Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 43%. (Смотри Пример 2). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.45 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 4.56 (q, $J = 18.1$ Гц, 2H), 4.14 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.25 (t, $J = 5.2$ Гц, 4H), 3.08 (t, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.45 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 3.0$ Гц, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 1H); MC m/z: 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 232-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-морфолин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 23% из 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-5-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она и морфолина Способом, аналогичным способу, описанному в Примере 2. ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.48 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Гц, 1H), 4.57 (q, $J = 18.3$ Гц, 2H), 4.15 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.75 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.22 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.09 (ddd, $J = 13.9, 10.1, 1.8$ Гц, 1H), 2.94 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Гц, 2H), 2.72 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.96 (q, $J = 2.7$ Гц, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.62 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Гц, 2H), 1.48-1.35 (m, 1H); МС m/z: 328 ($M+\text{H}$) $^+$.

Примеры 24-27

Соединения Примеров с 24 до 27 приведенной ниже формулы



получали по методикам, описанным здесь.

Пример 245-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-бром-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-он

Соединение получили в виде коричневого твердого вещества с выходом 41%. (Смотри Способ В). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 6.91 (s, 1H), 4.67 (q, $J = 17.1$ Гц, 2H), 4.09 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.09 (t, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H), 1.93 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 1H); МС m/z: 311/313 ($M+\text{H}$) $^+$.

Пример 255-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-фенил-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-он

Соединение получили в виде бледно-зеленого твердого вещества с выходом 28%. (Смотри Пример 3). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.75 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.74 (q, $J = 17.3$ Гц, 2H), 4.13 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.12 (ddd, $J = 13.4, 9.9, 1.8$ Гц, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.96 (q, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 1H); МС m/z: 309 ($M+\text{H}$) $^+$.

Пример 265-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-пиридин-3-ил-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 30% из 5-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-бром-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-она и 3-(5,5-диметил-[1,3,2]диоксаборинан-2-ил)пиридина Способом, аналогичным Способу, описанному в Примере 3. ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.00 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.54 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Гц, 1H), 8.12 (dt, $J = 8.0, 1.9$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.76 (q, $J = 17.3$ Гц, 2H), 4.14 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.12 (ddd, $J = 14.8, 12.1, 3.3$ Гц, 1H), 2.90 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Гц, 2H), 2.71 (t, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.97 (q, $J = 2.7$ Гц, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 1H); MC m/z: 310 (M+H)⁺.

Пример 27

5-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-пиридин-4-ил-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-он

Соединение получили в виде белого твердого вещества с выходом 21% из 5-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2-бром-5,6-дигидрофуро[2,3-с]пиррол-4-она и 4-пиридинилбороновой кислоты Способом, аналогичным Способу, описанному в Примере 3. ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.63 (dd, $J = 4.5, 1.4$ Гц, 2H), 7.70 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Гц, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.78 (q, $J = 17.6$ Гц, 2H), 4.14 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.12 (ddd, $J = 13.2, 9.8, 1.7$ Гц, 1H), 2.90 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Гц, 2H), 2.72 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.97 (q, $J = 2.7$ Гц, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.61 (септет, $J = 3.7$ Гц, 2H), 1.47-1.33 (m, 1H); MC m/z: 310 (M+H)⁺.

* Соединения Примеров 11, 12 и 21 очищали препаративной SFC с использованием 38% метанола (содержащего 0,5% диметилэтиламина) в диокside углерода и колонки Berger Diol (5 микрон, размер пор 60 Å).

** Вещество Примеров 13 и 17, полученное в виде масла, переносили в смесь диэтиловый эфир/хлороформ и обрабатывали избытком 1,0 M соляной кислоты в диэтиловом эфире до образования твердого вещества. Это твердое вещество выделяли фильтрованием и затем превращали в свободное основание промывкой в 2 н. гидроксиде натрия и хлороформе. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения в виде твердого вещества.

Другими соединениями по изобретению являются:

2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-хлор-фенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(4-хлор-фенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

5 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-хинолин-8-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

10 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

15 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(2-хлор-фенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

20 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(2-метокси-фенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

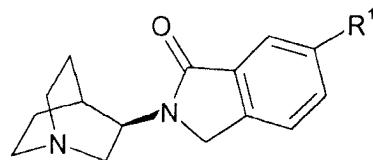
25 N-[3-((R)-2-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-фенил]ацетамид;

30 2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-морфолин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он, и

35 4-((R)-2-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-N,N-диметилбензамид.

Примеры 28-72

Соединения приведенной ниже формулы, показанные в следующей таблице, синтезировали способами, аналогичными способом, описанным в примерах, приведенных выше.



35

40

45

50

Пр.	R ¹	Химическое название	Экспериментальные данные	a7 Ki
5	28	6-(4-метокси-фенил) 2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(4-метокси-фенил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 21% (подробнее смотри Способ А). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.86-7.81 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.04 (d, J = 15.1 Гц, 2H), 4.78 и 4.65(AB, J = 17.8 Гц, 2H), 4.23 (t, J = 10.4 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H); MC m/z: 349 (M+H) ⁺ .	7.7E-08
10	29	6-хлоро 2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 32% (подробнее смотри исходные вещества Способа А). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.67-7.60 (m, 3H), 4.75 и 4.63 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.19 (t, J = 9.9 Гц, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.73 (t, J = 8.3 Гц, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 1H); MC m/z: 277 (M+H) ⁺ .	2.89E-07

45

50

	30	6-(3-метоксифенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-метоксифенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтовато-коричневого твердого вещества с выходом 34% (подробнее смотри Способ А). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.26 (t, $J = 12.3$ Гц, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.80 и 4.68 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 2H); MC m/z: 349 (M+H) ⁺ .	2.18E-08
	31	6-(3-хлорфенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-хлорфенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 15% (подробнее смотри Способ А). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.95-7.90 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.55-7.44 (m, 2H), 4.81 и 4.68 (AB, $J = 18.5$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H); MC m/z: 353 (M+H) ⁺ .	4.54E-08

45

50

	32	6-(4-хлор-фенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(4-хлор-фенил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 68% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.76 (d, J = 10.2 Гц, 2H), 7.68 (d, J = 11.3 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 16.2 Гц, 2H), 4.80 и 4.68 (AB, J = 18.5 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, J = 11.1 Гц, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H); MC m/z: 353 (M+H) ⁺ .	9.0E-08
	33	6-хинолин-8-ил	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-хинолин-8-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 64% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 22.6 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 22.8 Гц, 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 4.83 и 4.71 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 2H); MC m/z: 370 (M+H) ⁺ .	9.0E-08

45

50

	34	6-бензо[1,3]диоксол-5-ил	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 63% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.85-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, J = 14.4 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.77 и 4.65 (q, J = 18.4 Гц, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 2H); MC m/z: 363 (M+H) ⁺ .	3.7E-08
	35	6-(2-хлорфенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(2-хлорфенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 50% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.71-7.56 (m, 4H), 7.47-7.42 (m, 3H), 4.82 и 4.70 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.23 (t, J = 9.5 Гц, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 2H); MC m/z: 353 (M+H) ⁺ .	6.3E-09

40

45

50

	36	6-(2- метокси- фенил)	2-(R)-1-Аза- бицикло[2.2.2]окт- 3-ил-6-(2-метокси- фенил)-2,3- дигидро-изоиндол- 1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 76% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.72-7.59 (m, 3H), 7.41- 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 11.3$ Гц, 1H), 7.05 (t, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.78 и 4.66 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.22 (t, $J = 11.5$ Гц, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.28- 3.23 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 16.2$ Гц, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.74 (t, $J =$ 10.8 Гц, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.86- 1.77 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H); МС m/z: 349 (M+H)+.	2.4E-08
	37	6-(3-N- фенил- ацетамид)	N-[3-((R)-2-1-Аза- бицикло[2.2.2]окт- 3-ил-3-оксо-2,3- дигидро-1H- изоиндол-5-ил)- фенил]-ацетамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 72% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, $J =$ 13.2 Гц, 2H), 7.68 (d, $J = 11.4$ Гц, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.80 и 4.68 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.88- 1.75 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H); МС m/z: 341 (M+H)+.	7.0E-09

	38	6-(4-метил-пиперазин-1-ил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого твердого вещества с выходом 16% (подробнее смотри Способ В). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.40 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.62 и 5.50 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.19 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 4H), 1.98 (s, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H); MC m/z: 341 (M+H)+.	4.24E-07
	39	6-морфолин-4-ил	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-морфолин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого твердого вещества с выходом 32% (подробнее смотри Способ В). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.43 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 2.5, 8.5 Гц, 1H), 4.62 и 5.50 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.19 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 3.75 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.14 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.09-3.06 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.74 (t, J = 9.3 Гц, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H); MC m/z: 327 (M+H)+.	4.21E-07

	40	6-(4- <i>N,N</i> -диметил-бензамид	4-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -изоиндол-5-ил)- <i>N,N</i> -диметил-бензамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 62% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.94 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.82 и 4.68 (q, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 8H), 2.75 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H); MC m/z: 390 ($M+\text{H}$) ⁺ .	3.53E-07
	41	6-хинолин-6-ил	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-хинолин-6-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 37% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.92 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Гц, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 8.19-8.05 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Гц, 1H), 4.84 и 4.72 (q, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.27 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.17 (t, $J = 12.8$ Гц, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H); MC m/z: 370 ($M+\text{H}$) ⁺ .	3.29E-07

45

50

	42	6-хинолин-5-ил	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-хинолин-5-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 39% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.92 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Гц, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 8.19-8.05 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Гц, 1H), 4.87 и 4.83 и 4.71 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.27 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.17 (t, $J = 12.8$ Гц, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H); МС m/z: 370 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .	8.96E-08
	43	6-(3-метан-сульфонил-фенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-метансульфонил-фенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 63% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 8.04-7.93 (m, 3H), 7.79-7.72 (m, 2H), 4.83 и 4.71 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.26 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.75 (t, $J = 8.9$ Гц, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H); МС m/z: 397 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .	9.4E-08

	44	6-(4-метан-сульфонил-фенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(4-метансульфонил-фенил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 50% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.03-7.97 (m, 6H), 7.76-7.72 (m, 1H), 4.83 и 4.71 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H); MC m/z: 397 (M+H)+.	3.21E-07
	45	6-хинолин-3-ил	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-хинолин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 18% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.03-7.97 (m, 6H), 7.76-7.72 (m, 1H), 4.88 и 4.77 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H); MC m/z: 370 (M+H)+.	6.68E-08

40

45

50

	46	6-(6- метокси- пиридин-3- ил)	2-(R)-1-Аза- бицикло[2.2.2]окт- 3-ил-6-(6-метокси- пиридин-3-ил)-2,3- дигидро-изоиндол- 1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 26% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 2.6, 8.6 Гц, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.79 и 4.68 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H); MC m/z: 350 (M+H)+.	2.90E-07
	47	6-изо- хинолин-5- ил	2-(R)-1-Аза- бицикло[2.2.2]окт- 3-ил-6- изохинолин-5-ил- 2,3-дигидро- изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 35% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.42 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.21 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 7.81-7.70 (m, 6H), 7.62 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 4.87 и 4.77 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.27 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.27-3.11 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H); MC m/z: 370 (M+H)+.	3.2E-08

45

50

	48	6-изо-хинолин-4-ил	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-изохинолин-4-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 29% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.38 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.81-7.75 (m, 7H), 4.88 и 4.77 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.27 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.18 (t, $J = 12.2$ Гц, 1H), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H); MC m/z: 370 (M+H) ⁺ .	1.12E-07
	49	6-(4-N-фенил-ацетамид)	N-[4-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-фенил]-ацетамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 24% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 10.02 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 6H), 4.78 и 4.67 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H); MC m/z: 376 (M+H) ⁺ .	3.2E-09

45

50

	50	6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 53% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.4 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.22 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 11.8$ Гц, 1H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H); MC m/z: 323 (M+H)+.	6.1E-08
	51	6-(1-бензил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(1-бензил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 48% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.73 и 4.62 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.22 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.13 (t, $J = 11.9$ Гц, 1H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H); MC m/z: 399 (M+H)+.	1.46E-07

	52	6-(3- <i>N,N</i> -диметил-бензамид)	3-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -изоиндол-5-ил)- <i>N,N</i> -диметил-бензамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 77% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.95-7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 4.80 и 4.70 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.25 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 8H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 1H); МС m/z: 390 ($M+\text{H}$) ⁺ .	3.1E-08
	53	6-(4- <i>N</i> -этил-бензамид)	4-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -изоиндол-5-ил)- <i>N</i> -этилбензамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 52% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.51 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 7.98-7.92 (m, 5H), 7.83 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.81 и 4.71 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.25 (t, J = 7.1 Гц, 1H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, J = 10.5 Гц, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.6 Гц, 3H); МС m/z: 390 ($M+\text{H}$) ⁺ .	3.48E-07

	54	6-(3,5-диметокси-фенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3,5-диметокси-фенил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 64% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.51 (t, $J = 5.3$ Гц, 1H), 7.98-7.92 (m, 5H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.79 и 4.68 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.25 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H); MC m/z: 379 (M+H)+.	6.69E-07
	55	6-(3-бензамид)	3-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-бензамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 46% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04-7.86 (m, 5H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.82 и 4.70 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.26 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.17 (t, $J = 12.4$ Гц, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H); MC m/z: 362 (M+H)+.	1.7E-08

45

50

	56	6-(4-N-бензил-бензамид)	4-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-N-бензил-бензамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 13% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.10 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.37-7.22 (m, 5H), 4.82 и 4.69 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.51 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H); MC m/z: 452 (M+H)+.	1.0E-07
	57	6-(3-амино-фенил)	6-(3-Амино-фенил)-2-(R)-1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 98% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.82-7.76 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.12 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 5.22-5.18 (m, 2H), 4.79 и 4.68 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.23 (t, J = 10.6 Гц, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H); MC m/z: 334 (M+H)+.	6.4E-09

	58	6-(3- <i>N</i> -фенил-пропион-амид)	<i>N</i> -[3-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -изоиндол-5-ил)-фенил]-пропионамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 77% (подробнее смотри Способ Е). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.98 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.81 и 4.68 (AB, <i>J</i> = 18.8 Гц, 2H), 4.25 (t, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 2.35 (q, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H); МС m/z: 390 (M+H)+.	1.7E-09
	59	6-(5-метокси-пиридин-3-ил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 26% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 1.4 Гц, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.5 Гц, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 4.82 и 4.70 (AB, <i>J</i> = 18.0 Гц, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (t, <i>J</i> = 17.0 Гц, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 1H); МС m/z: 350 (M+H)+.	3.83E-07

45

50

	60	6-(2,3-дигидро-бензо[1,4]-диоксин-6-ил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 88% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.83-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.77 и 4.66 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.30-4.19 (m, 5H), 3.22-3.08 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H); МС m/z: 377 (M+H)+.	2.8E-08
	61	6-(3-изопропокси-фенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-изопропокси-фенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 90% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.90-7.85 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.84-4.63 (m, 3H), 4.24 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.15 (t, $J = 12.0$ Гц, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 9.6$ Гц, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.1$ Гц, 6H); МС m/z: 377 (M+H)+.	1.4E-08

	62	6-(3-трифторметоксифенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-трифторметоксифенил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества с выходом 78% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.96-7.92 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.62 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.81 и 4.70 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 3.15 (t, J = 13.0 Гц, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H); MC m/z: 403 (M+H)+.	4.8E-08
	63	6-(3-N-фенилбутирамид)	N-[3-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-фенил]-бутирамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 59% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.94 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 4.80 и 4.69 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.25 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 3.17 (t, J = 11.5 Гц, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.1 Гц, 2H), 2.31 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Гц, 3H); MC m/z: 404 (M+H)+.	4.5E-09

	64	6-(3- <i>N</i> -фенил-бензамид)	<i>N</i> -[3-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)-фенил]-бензамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 53% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 10.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.63-7.45 (m, 5H), 4.81 и 4.66 (AB, J = 18.0 Гц, 3H), 4.26 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 3.16 (t, J = 11.6 Гц, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 1H); МС m/z: 438 (M+H)+.	3.9E-09
	65	6-(2- <i>N</i> -фенил-ацетамид)	<i>N</i> -[2-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)-фенил]-ацетамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 34% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 9.28 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.47-7.28 (m, 4H), 4.80 и 4.68 (AB, J = 18.3 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 3.15 (t, J = 13.2 Гц, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.76 (t, J = 9.5 Гц, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 5H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H); МС m/z: 376 (M+H)+.	1.15E-06

45

50

	66	6-(3- <i>N,N</i> -диэтил-бензамид	3-((R)-2-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-3-окса-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -изоиндол-5-ил)- <i>N,N</i> -диэтил-бензамид	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 65% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.95-7.89 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 4.80 и 4.68 (AB, J = 18.0 Гц, 3H), 4.24 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 3.55-3.09 (m, 5H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.22-1.02 (m, 6H)	2.0E-08
	67	6-(3-бензил-оксифенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-бензилоксифенил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 32% (подробнее смотри Способ D). ¹ Н ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.91-7.86 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.44-7.27 (m, 6H), 7.04 (dd, J = 2.1, 8.1 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.79 и 4.68 (AB, J = 18.0 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 3.16 (t, J = 11.5 Гц, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, J = 8.3 Гц, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H); МС m/z: 425 (M+H)+.	5.1E-08

45

50

	68	6-[3-(морфолин-4-карбонил)-фенил] 5	2-(R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-[3-(морфолин-4-карбонил)-фенил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он 10	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 63% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.91-7.86 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.44-7.27 (m, 6H), 7.04 (dd, $J = 2.1, 8.1$ Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81 и 4.69 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 6.2$ Гц, 1H), 3.16 (t, $J = 11.5$ Гц, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H); МС m/z: 432 (M+H) ⁺ . 15	4.4E-08 20
	69	6-[3-(пиперидин-1-карбонил)-фенил] 25	2-(R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-[3-(пиперидин-1-карбонил)-фенил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он 30	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 63% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.94-7.90 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 12.5$ Гц, 1H), 4.81 и 4.69 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.67-3.40 (m, 4H), 3.16 (t, $J = 11.0$ Гц, 1H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.72-1.38 (m, 10H); МС m/z: 430 (M+H) ⁺ . 35	2.3E-08 40

45

50

	70	6-[3-(пирролидин-1-карбонил)-фенил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 70% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.95-7.90 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 4.81 и 4.70 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.53-3.39 (m, 4H), 3.16 (t, $J = 12.7$ Гц, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.90-1.77 (m, 6H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 1H); MC m/z: 416 (M+H)+.	1.4E-08
	71	6-(3-диметиламино-фенил)-2-(3-диметиламино-фенил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 58% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.89-7.83 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 4.78 и 4.68 (AB, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.23 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.15 (t, $J = 12.8$ Гц, 1H), 3.05-2.90 (m, 8H), 2.75 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 1H); MC m/z: 362 (M+H)+.	4.2E-09

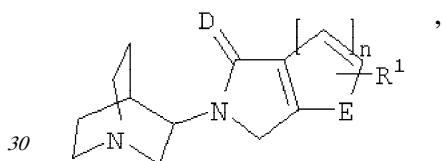
45

50

5	72	6-(3-метил-сульфанил-фенил)	2-(R)-1-Аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-(3-метилсульфанил-фенил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он	Соединение, указанное в заголовке, получили в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 29% (подробнее смотри Способ D). ^1H ЯМР (300.132 МГц, ДМСО) δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 4.79 и 4.67 (q, J = 18.0 Гц, 2H), 4.24 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 3.15 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H); МС m/z: 365 (M+H) ⁺ .	3.7E-08
10					
15					
20					

Формула изобретения

25 1. Соединение формулы I:



I

где D представляет собой O;

35 Е представляет собой CH_2 или O;

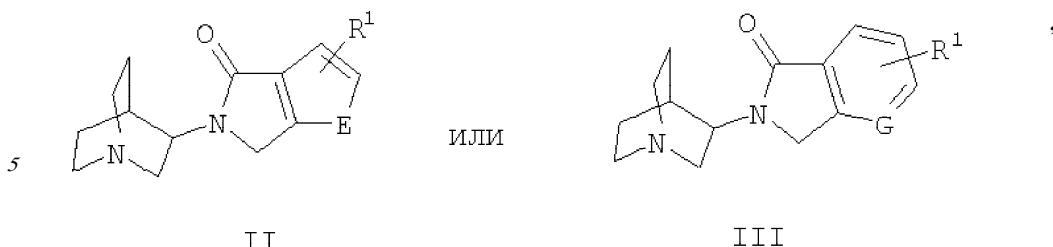
n равно 1 или 2, и

40 R^1 выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной гетероароматической кольцевой системы с 0 или 1 атомом азота, 0 или 1 атомом кислорода, причем указанные ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп - $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, - $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, - $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, 45 галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^2$, где m равно 0, 1 или 2, $-\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{NR}^2\text{C(O)R}^3$ или $-\text{C(O)NR}^2\text{R}^3$;

45 R^2 и R^3 независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп - $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, - $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, арил;

50 или его стереоизомер, энантиomer или фармацевтически приемлемая соль; при условии, что данное соединение не представляет собой 2-(1-аза-бицикло[2.2.2.]окт-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он.

2. Соединение формулы II или III:



где Е представляет собой О;

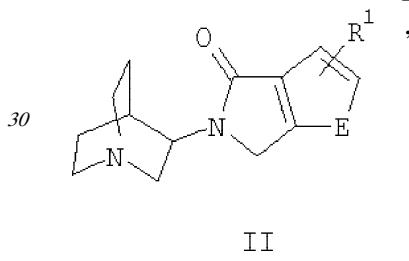
10 G представляет собой CH;

15 R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной гетероароматической кольцевой системы с 0 или 1 атомом азота, 0 или 1 атомом кислорода, причем указанне ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, галогена, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -NR²(CO)R³ или -C(O)NR²R³;

20 R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, -C₃-C₆циклоалкил, арил; или его стереоизомер, энантиомер или фармацевтически приемлемая соль; при условии, что данное соединение не представляет собой

25 2-(1-аза-бицикло[2.2.2.]окт-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он.

3. Соединение по п.1 формулы II:

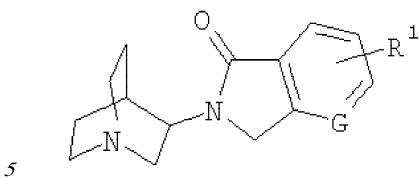


35 где Е представляет собой CH₂ или O;

40 R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной гетероароматической кольцевой системы с 0 или 1 атомом азота, 0 или 1 атомом кислорода, причем указанные ароматические или гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, галогена, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -NR²C(O)R³ или -C(O)NR²R³;

45 R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, -C₃-C₆циклоалкил, арил; его стереоизомер, энантиomer или фармацевтически приемлемая соль.

50 4. Соединение по п.2 формулы III:



III

где G представляет собой CH;

10 R¹ выбран из водорода, галогена или замещенного или незамещенного 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца с 0, 1 или 2 атомами азота, 0 или 1 атомом кислорода, или выбран из замещенной или незамещенной 8-, 9- или 10-членной конденсированной гетероароматической кольцевой системы с 0 или 1 атомом азота, 0 или 1 атомом кислорода, причем указанные ароматические или 15 гетероароматические кольца или кольцевые системы, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, галогена, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, -NR²R³, -NR²(CO)R³ или -C(O)NR²R³;

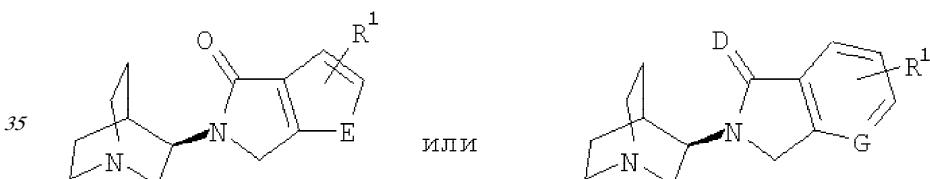
20 R² и R³ независимо выбраны в каждом случае из водорода, групп -C₁-C₄алкил, -C₃-C₆циклоалкил, арил;

или его стереоизомер, энантиomer или фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.3 или 4,

25 где R¹ выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного фенила, пиридила, хинолинила, пиперазинила или морфолинила, причем указанные фенил, пиридил, хинолинил, пиперазинил или морфолинил, когда они замещены, имеют заместители, выбранные из групп -C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкокси, галогена, -CF₃, -S(O)_mR², где m равно 0, 1 или 2, или -NR²R³.

30 6. Соединение по п.2, где указанное соединение представляет собой R-стереоизомер формулы IV или V



IV

V

40 7. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью в отношении никотиновых ацетилхолиновых рецепторов альфа 7 (α7 nAChRs), содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый разбавитель, смазывающее вещество или носитель.

45 8. Применение соединения по п.1, его энантиомера или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для лечения или профилактики неврологических расстройств, психотических расстройств или расстройств с ухудшением умственных способностей, выбранных из болезни Альцгеймера, недостаточности способности к обучению, недостаточности когнитивной способности, дефицита внимания, потери памяти, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, тревоги, шизофрении или мании, маниакальной депрессии, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Туретта, нейродегенеративных расстройств, при которых имеет место потеря холинергических синапсов, нарушения

суточного ритма организма, боли или язвенного колита.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50