



(19) **UA** (11) **57 071** (13) **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 451/04, 271/113, A 61K**  
**31/46**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99105665, 15.04.1998  
(24) Дата начала действия патента: 16.06.2003  
(30) Приоритет: 18.04.1997 FR 97/04802  
(46) Дата публикации: 15.06.2003  
(86) Заявка РСТ:  
РСТ/FR98/00754, 19980415

(72) Изобретатель:  
Жегам Самир, TN,  
Локхед Алистер, GB,  
Галли Фредерик, FR,  
Неделек Ален, FR,  
Самсон Аксель, FR,  
Галле Тьерри, FR  
(73) Патентовладелец:  
САНОФИ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 5-АРИЛ-3-(8-АЗАБИЦИКЛО[3.2.2]ОКТ-3-ИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2(3Н)-ОН КАК ЛИГАНДЫ РЕЦЕПТОРОВ 5-НТ<sub>4</sub>

(57) Реферат:  
Производные  
5-арил-3-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-она в форме чистого геометрического или оптического изомера или смеси изомеров общей формулы (I)  
(I)  
где R<sub>1</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилметил, X<sub>1</sub> - атом водорода или галогена или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, или иначе OR<sub>1</sub> и X<sub>1</sub> вместе образуют группы -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- или -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, X<sub>2</sub> - атом водорода или аминогруппа, X<sub>3</sub> - атом водорода или галогена, а R<sub>2</sub> - атом водорода, замещенный

как вариант, алкил, замещенный как вариант, фенил или группа общей формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-Z, в которой n=1-6, а Z - 1-пиперидил ли 4-(диметиламино)-1-пиперидил, как лиганды рецептора 5-НТ<sub>4</sub>,  
способ их получения, фармацевтическая композиция и лечебное средство.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 5 7 0 7 1 С 2

У А 5 7 0 7 1 С 2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **57 071** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07D 451/04, 271/113, A 61K**  
**31/46**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 99105665, 15.04.1998

(24) Effective date for property rights: 16.06.2003

(30) Priority: 18.04.1997 FR 97/04802

(46) Publication date: 15.06.2003

(86) PCT application:  
PCT/FR98/00754, 19980415

(72) Inventor:

JEGHAM Samir, TN,  
LOCHEAD Alistair, GB,  
Galli Frederic, FR,  
Nedelek Alain, FR,  
Samson Axelle, FR,  
GALLET Thierry, FR

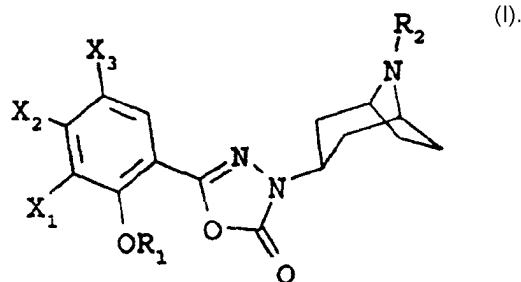
(73) Proprietor:

SANOFI-SYNTHELABO, FR

(54) **5-ARYL-3-(8-AZABICYCLO(3.2.2)OCT-3-YL)1,3,4-OXADIAZOLE-2(3H)-ON DERIVATIVES AS 5-HT4 RECEPTORS LIGANDS**

(57) Abstract:

The invention concerns a compound of general formula (I) in which R<sub>1</sub> represents an alkyl or cycloalkyl-methyl group, X<sub>1</sub> represents a hydrogen or halogen atom or an alkoxy group, or OR<sub>1</sub> and X<sub>1</sub> together represent a -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O- group; X<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or an ammo group; X<sub>3</sub> represents a hydrogen or halogen atom, and R<sub>2</sub> represents either a hydrogen atom, or an alkyl group optionally substituted, or a phenylalkyl group optionally substituted, or a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-Z group where n represents a number from 1 to 6 and Z represents a piperidin-1-yle group. The invention is applicable in therapy.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 6, 15.06.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **57 071** (13) **C2**  
(51)МПК<sup>7</sup> **C 07D 451/04, 271/113, A 61K**  
**31/46**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
99105665, 15.04.1998

(24) Дата набуття чинності: 16.06.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 18.04.1997 FR 97/04802

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
PCT/FR98/00754, 19980415

(72) Винахідник(и):

Жегам Самір , TN,  
Локхед Алістер , GB,  
Галлі Фредерік , FR,  
Неделек Алєн , FR,  
Самсон Аксель , FR,  
Галле Т'єррі , FR

(73) Власник(и):

САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ПОХІДНІ 5-АРИЛ-3-(8-АЗАБІЦИКЛО(3.2.2)ОКТ-3-ІЛ)-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2(3Н)-ОН ЯК ЛІГАНДИ РЕЦЕПТОРІВ 5-НТ4

(57) Реферат:

Похідні

5-арил-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону у формі чистого геометричного чи оптичного ізомеру або суміші ізомерів загальної формули (I)

, (I)

де R<sub>1</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілметил, X<sub>1</sub> - атом гідрогену чи галогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, або інакше OR<sub>1</sub> та X<sub>1</sub> разом утворюють групи -OCH<sub>2</sub>O-,

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- або -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, X<sub>2</sub> - атом гідрогену чи аміногрупа, X<sub>3</sub> - атом гідрогену чи галогену, а R<sub>2</sub> - атом гідрогену, заміщений як варіант, алкіл, заміщений як варіант, феніл або група загальної формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-Z, в якій n=1-6, а Z - 1-піперидил чи 4-(диметиламіно)-1-піперидил, як ліганди рецептора 5-НТ<sub>4</sub>,

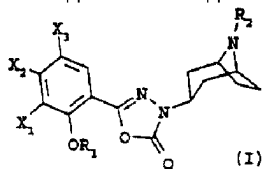
спосіб їх одержання, фармацевтична композиція та лікарський засіб.

UA 57071 C2

UA 57071 C2

## Опис винаходу

Згідно з винаходом запропоновано сполуки формули (I)



Де

$R_1$  -  $(C_1-C_4)$ алкіл або  $(C_3-C_7)$ циклоалкілметил,

$X_1$  - атом гідрогену чи галогену або  $(C_1-C_4)$ алкоксил, або інакше

$OR_1$  та  $X_1$  разом утворюють групу формул:

$-OCH_2O-$ ,  $-O(CH_2)_2-$ ,  $-O(CH_2)_3-$ ,  $-O(CH_2)_2O-$  або  $-O(CH_2)_3O-$ ,

$X_2$  - атом гідрогену чи аміногрупа,

$X_3$  - атом гідрогену чи галогену, а

$R_2$  - атом гідрогену,  $(C_1-C_6)$ алкіл, феніл $(C_1-C_4)$ алкіл або група загальної формули  $-(CH_2)_nCO-Z$ , в якій  $n = 1-6$ , а  $Z$  - 1-піперидил чи 4-(диметиламіно)-1-піперидил.

Коли  $R_2$  - алкіл, ним, переважно, є бутіл.

Коли  $R_2$  - феніл $(C_1-C_3)$ алкіл, ним, переважно, є 2-фенілетил.

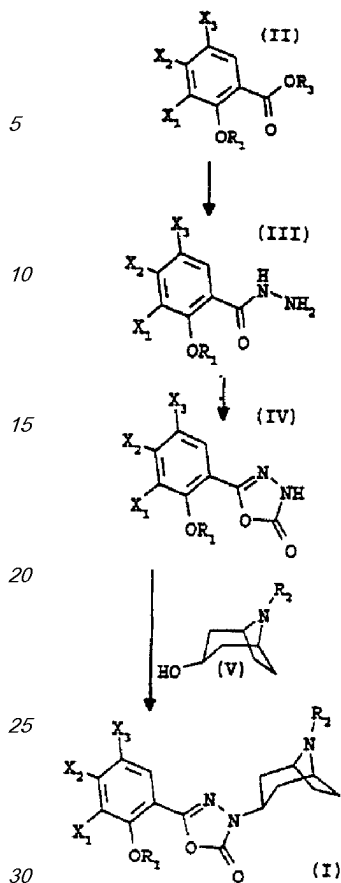
Коли  $R_2$  - група загальної формули  $-(CH_2)_nCO-Z$ , нею, переважно, є 4-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-4-оксобутіл, 5-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-5-оксопентил або

6-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-6-оксогексил.

Сполуки згідно з винаходом можуть існувати як вільні основи або фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі. З огляду на тропанове кільце вони можуть бути ендо- чи екзоізомерами. Крім того, деякі замісники  $R_2$  можуть мати асиметричні атоми карбону, а тому сполуки можуть існувати як різні чисті чи змішані геометричні та/або оптичні ізомери.

У патентній заявці EP-0554794 розкрито N-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)бензаміди, що мають структуру, яка близька до будови сполук згідно з винаходом, та спорідненість до рецепторів 5-HT<sub>3</sub> та 5-HT<sub>4</sub>. Згідно з винаходом сполуки загальної формули (I) можна отримати способом, який зображено на схемі, наведеній нижче.

Естер загальної формули (II), в якому  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  та  $X_3$  визначені вище, а  $R_3$  - метил чи етил, реагує з гідратом гідразину у відсутності розчинника або в полярному протонному розчиннику, наприклад, етанолі, для одержання гідразиду загальної формули (III), який циклізує в оксадіазол загальної формули (IV) фосгеном в апротонному розчиннику, наприклад, діоксані, або феніл(хлорформіатом) в апротонному розчиннику, наприклад, толуолі.



Оксадіазол загальної формули (IV) далі реагує з тропанолом загальної формули (V), в якій  $R_2$  визначено для загальної формули (I), але він не є атомом гідрогену, або альтернативно є (1,1-диметилетокси)карбонільною захисною групою, у присутності трифенілфосфіну та етил(азодикарбосилату) в апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, після чого за необхідністю атом нітрогену тропанового кільця лишають захисної групи трифлуороцтовою кислотою з одержанням сполуки загальної формули (I), в якій  $R_2$  - атом гідрогену, а за бажанням, отриману сполуку обробляють похідним загальної формули  $R_2-X$ , в якій X - здатна до відщеплення група, наприклад, атом галогену або метансульфонатна чи п-толуолсульфонатна, а  $R_2$  визначено для загальної формули (I), але він не є атомом гідрогену, у присутності тріетиламіну в апротонному розчиннику, наприклад, ацетонітрилу. Вихідні естери загальної формули (II) та/або відповідні кислоти частково описані в патентних заявках EP-0231139, EP-0234872, WO-84/03281, WO-93/16072 та WO-94/19344.

Тропаноли загальної формули (V) відомі, або їх можна отримати відомими способами.

8-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ол може бути отриманий способом описаним у Drag Metabolism and Disposition (1992) 20(4) 596 - 602.

Нижченаведені приклади детально ілюструють одержання деяких сполук згідно з винаходом. Мікроаналіз на елементи та спектри ІЧ та ЯМР підтверджують будову отриманих сполук. Надані в скобках номери сполук відповідають представленим в наведеній нижче таблиці. В назвах сполук позначка "-" є частиною слова, а "\_" слугує для позначення переносу, її треба видаляти, коли переносів нема, і не слід заміщувати нормальною рисою чи проміжком.

Приклад	1	(Сполука	№1)
50	5-(4-аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		
	1.1. Гідрозид 4-аміно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти		
55	51,5г (0,239моль) метил(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензоату), суспендованого в 460мл етанолу, внесли в реактор на 1л, додали протягом 15 хвилин 119г (2,39моль) гідрату гідрозину і нагрівали під зворотним холодильником протягом 15 годин, потім охолоджували на льодяній бані, осад відфільтровували, промивали етанолом та сушили під зниженим тиском при 80°C протягом 2,5 годин. Отримали 47,5г продукту з т. пл. 211°C.		
	1.2. Фенілметил[[2-хлор-2-метокси-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]карбамат]		
60	461мл (0,875моль) 1, 93М розчину фосгену в толуолі краплями додавали протягом 1 години перемішували магнітною мішалкою при кімнатній температурі до суспензії гідрозиду 4-аміно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти 37,7г (0,175моль) в 1200мл діоксану в реакторі на 3л. Перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім нагрівали при 80°C протягом години. Надлишок фосгену вимивали струмом аргону при цій температурі протягом 2 годин, додавали 72мл (0,7моль) бензилового спирту та нагрівали ще годину при 100°C. Суміш охолоджували та концентрували під зниженим тиском, залишок розтирали з ізопропіловим етером, отриманий твердий продукт відфільтровували та сушили. Отримали 60,3г продукту з т. пл. 214°C.		
	1.3. Гідрохлорид		
65	фенілметил[[2-хлор-4-[4-(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-метоксифеніл]карбамату]		

5 1г (2,66ммоль) фенілметил{[2-хлор-5-метокси-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]карбамату}, 0,47г (3,3ммоль) ендо-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-олу та 1,05г (4ммоль) трифенілфосфіну розчинили в 15мл тетрагідрофурану, внесли в тригорлу круглодонну колбу на 50мл та охолодили до 0°C. Додали 0,63мл, тобто 0,70г (4ммоль) етил(азодикарбоксилату) та перемішували суміш при 40°C протягом 3,5 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили в 15мл суміші діетилового та діізопропілового етерів і відфільтровували твердий продукт. Після промивки та сушки отримали 1,6г твердого продукту, гідрохлорид якого виготовили звичайним способом і після розтирання в ацетоні та перекристалізації з етанолу отримали 2,22г солі.

10 1.4. 5-(4-аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)-3-(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-он 0,94г (1,76ммоль) гідрохлориду фенілметил{[2-хлор-4-[4-(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-метоксифеніл]карбамату} внесли в тригорлу кругло-донну колбу, яка містить 17мл оцтової кислоти, додали 3,12мл 33% гідробромідної кислоти в оцтовій кислоті (тобто, 7 еквівалентів гідробромідної кислоти) і перемішували 15 протягом 24 годин. Додали 20мл діетилового етеру і відфільтровували твердий продукт, який промивали діетиловим етером, переносили у воду і додавали водний аміак до основного рН, отримавши дуже тонкий осад, який відфільтровували. Після сушки виділили 0,45г сполуки з т. пл. 208°C.

Приклад 2 (Сполука №3) Гідрохлорид 5-(8-аміно-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону 2.1.

20 Фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамат} 7,1г (30ммоль) фенілметил{ендо-8-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-олу}, 10г (25ммоль)

25 фенілметил{[6-хлор-8-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамату} (виготовленого з відповідного метилбензоату згідно способу, описаному для етапів 1.1 та 1.2), 8,44г (32ммоль) трифенілфосфіну, 5,6г (32ммоль) етил(азодикарбоксилату) та 400мл осушеного тетрагідрофурану внесли в тригорлу круглодонну колбу і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 50/50 етилацетату та гептану. Отримали 13г сполуки з т. пл. 210°C.

30 2.2. Фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамат} 13,75г (22ммоль) феніл

35 метил{[6-хлор-8-[4-(8-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамату} розчинили в 150мл хлороформу і внесли в тригорлу круглодонну колбу на 500мл повільно, протягом 20 хвилин, додали 17,05мл (221ммоль) трифлуороцтової кислоти і перемішували суміш протягом 19 годин, потім знов додали 17,05мл (221ммоль) трифлуороцтової кислоти і перемішували суміш протягом 5 годин. Суміш концентрували і залишок перекристалізували з 300мл діетилового етеру. Твердий продукт переносили в 100мл води, додавали 3мл 30% гідроксиду натрію, екстрагували суміш хлороформом, залишок після випарювання розтирали в діізопропіловому етері. Отримали 7,88г сполуки з т. пл. 140°C.

40 2.3. Гідрохлорид 5-(8-аміно-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону Отримали 0,88г (1,72ммоль) суспензії

45 фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамату} в 10мл оцтової кислоти, додали 2,2мл 33% гідробромідної кислоти в оцтовій кислоті та перемішували протягом ночі. Додали діетилового етеру і відфільтровували осад, який промивали діетиловим етером, переносили у воду. Розчин промивали етилацетатом і додавали 0,5мл водного 30% гідроксиду натрію, суміш 4 рази екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію та фільтрували, випарювали розчинник під зниженим тиском. Залишок розтирали в діетиловому етері, осушували, переносили в киплячий етанол та обробляли етанолом з вмістом гідрогенхлориду. Виділили 0,45г гідрохлориду з т. пл. 210°C.

50 Приклад 3 (Сполука №5) Гідробромід 5-(8-аміно-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-3-(8-бутил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону

55 3.1. Фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-бутил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамат} 1,54г (3ммоль)

60 фенілметил{[6-хлор-8-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамату} та 1,2г (12ммоль) тріетиламіну розчинили в 20мл ацетонітрилу та внесли в тригорлу круглодонну колбу на 100мл, додали 0,82г (6ммоль) 1-бромбутану та нагрівали суміш протягом 20 годин при 60°C. Розчинник випарювали, залишок переносили у воду та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою та сушили, розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 95/5/0,5 хлороформу, метанолу та водного аміаку, отримавши 1,25г сполуки з т. пл. 142°C.

3.2. Гідробромід

5-(8-аміно-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-3-(8-бутил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону

1,2г (2,11ммоль)

фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-бутил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамату}, 12мл оцтової кислоти та 3мл 33% гідробромідної кислоти в оцтовій кислоті внесли в тригорлу круглодонну колбу на 50мл. Отриманий розчин перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі.

Додали діетиловий етер і відфільтровували твердий продукт, який промивали діетиловим етером, та перекристалізували з 2-пропанолу. Отримали 0,92г гідроброміду, який розтирали в етанолі, виділивши під кінець 0,79г чистої сполуки з т. пл. >260°C.

Приклад 4 (Сполука №4)

5-(8-аміно-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-3-[8-(2-фенілетил)-8-азабіцикло[3.2.1]

окт-3-іл]-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он

4.1.

Фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-(2-фенілетил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамат}

1,33г (2,6ммоль)

фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамату}, 1,05г (1,04ммоль) тріетиламіну та 0,96г (5,2ммоль) 2-брометилбензолу розчинили в 20мл ацетонітрилу і внесли в тригорлу круглодонну колбу на 100мл, суміш нагрівали протягом 18 годин при 60°C. Додали ще 0,48г (2,6ммоль) 2-брометилбензолу та нагрівали суміш ще 5 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили у воду і екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали водою та сушили, випарювали розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 99/1/0,1 хлороформу, метанолу та водного аміаку, отримавши 1,28г продукту, який перекристалізували з дізопропілового етеру. Отримали 1,18г чистої сполуки з т. пл. 118°C.

4.2.

5-(8-аміно-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-3-[8-(2-фенілетил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он

1,18г (1,91ммоль)

фенілметил{[6-хлор-8-[4-(8-(2-фенілетил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл]карбамату}, 12мл оцтової кислоти та 2,95мл гідробромідної кислоти в оцтовій кислоті внесли в тригорлу круглодонну колбу на 50мл та перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі.

Додали діетиловий етер та відфільтрували осад, який промивали діетиловим етером. Одержаний сирий гідробромід переносили в 13мл води та 20мл хлороформу, додавали 0,5мл 30% гідроксиду натрію, екстрагували суміш хлороформом, випарювали розчинник під зниженим тиском та розтирали в дізопропіловому етері. Отримали 0,703г чистої сполуки як основу з т. пл. 227°C.

Приклад 5 (Сполука №7) Гідрохлорид

3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-(6-хлор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону

2,83г (11,2ммоль) 5-(6-хлор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону (отриманого з

відповідного метилбензоату згідно способу, описаному для етапів 1.1 та 1.2), 2,54г (11,2ммоль) ендо-8-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-олу та 4,11г (15,68ммоль) трифенілфосфіну внесли в 100мл тетрагідрофурану, суміш охолодили в атмосфері аргону до 0°C, додали 3,0мл етил(азодикарбоксилату). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили в 100мл дихлорметану, додавали 17,3мл трифлуороцтової кислоти і перемішували суміш протягом 12 годин.

Суміш концентрували досуха, залишок переносили в 1N гідрогенхлоридну кислоту, суміш промивали діетиловим етером, а потім етилацетатом, до водної фази додавали карбонат калію і суміш екстрагували хлороформом. Водну фазу промивали та сушили, розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили в 1 еквівалент гідрогенхлориду в етанолі, суміш концентрували досуха і перекристалізували залишок з суміші 9/1 води та 2-пропанолу. Після фільтрації та сушки отримали 1,8г сполуки з т. пл. 254°C.

Приклад 6 (Сполука №9) Гідрохлорид

3-(8-бутил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-(6-хлор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону

Суміш 0,96г (2,38ммоль) гідрохлориду

3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-(6-хлор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону, 0,28мл, тобто 0,36г (2,62ммоль) бромбутану, 0,72г (5,24ммоль) карбонату калію, та 40мл ацетонітрилу нагрівали протягом 24 годин при 60°C. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили у воду та екстрагували хлороформом. Водну фазу промивали водою та сушили, розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи дихлорметаном. Основу перенесли в 1 еквівалент гідрогенхлориду в етанолі, розчин концентрували та сіль перекристалізували з 2-пропанолу. Після фільтрації та сушки отримали 0,38г сполуки з т. пл. 242°C.

Приклад 7 (Сполука №10) Гідрохлорид

3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-(5-хлор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону

3,58г (15ммоль) 5-(5-хлор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону (отриманого з

відповідного метилбензоату згідно способу, описаному для етапів 1.1 та 1.2), 3,41г (15ммоль) ендо-8-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-олу та 5,51г (21ммоль) трифенілфосфіну внесли в 120мл тетрагідрофурану та охолодили суміш до 0°C в атмосфері аргону, додали 4,0мл, тобто 4,44г (25,5ммоль) етил(азодикарбоксилату) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили в 150мл дихлорметану, додавали 23,1мл трифлуороцтової кислоти та перемішували суміш протягом 12 годин. Суміш концентрували досуха, залишок переносили в 1Н гідрогенхлоридну кислоту, суміш промивали діетиловим етером, а потім етилацетатом, до водної фази додавали карбонат калію до рН 10 та екстрагували суміш хлороформом. Органічну фазу промивали та сушили, розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили в 1 еквівалент гідрогенхлориду в етанолі, суміш концентрували досуха і перекристалізували залишок з суміші 49/1 2-пропанолу та води. Після фільтрації та сушки отримали 1,7г сполуки з т. пл. >260°C.

Приклад 8 (Сполука №11) Гідрохлорид

3-[8-(2-фенілетил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-(5-хлор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону гідрохлориду суміш 0,80г (2,08ммоль) 3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-(5-хлор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону, 0,31мл, тобто 0,43г (2,29ммоль) (2-брометил)бензолу, 0,63г (4,58ммоль) карбонату калію, та 30мл ацетонітрилу нагрівали протягом 24 годин при 60°C. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили у воду і екстрагували хлороформом. Органічну фазу промивали водою та сушили, випарювали розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 98/2 дихлорметану та етанолу. Основу перенесли в 1 еквівалент гідрогенхлориду в етанолі, розчин концентрували і сіль перекристалізували з етанолу, фільтрували, сушили і отримали 0,84г сполуки з т. пл. 266°C.

Приклад 9 (Сполука №15) Гідробромід

5-(4-аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону 9.1.

Фенілметил[[2-хлор-4-[4-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-метоксифеніл]карбамат]

5,78г (15ммоль) фенілметил[[2-хлор-5-метокси-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл]карбамату), 6,0г (23ммоль) трифенілфосфіну та 3,5г (15ммоль) 8-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-олу розчинили в 50мл тетрагідрофурану, внесли в тригорлу круглодонну колбу на 100мл, охолодили суміш до 0°C, додали краплями 3,64мл етил(азодикарбоксилату), дали нагрітися до 20°C і перемішували суміш протягом 3 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок переносили в 50мл дихлорметану, додавали 25мл трифлуороцтової кислоти і перемішували отриманий розчин при кімнатній температурі протягом 4 годин.

Випарювали розчинник під зниженим тиском, додавали 50мл води та 100мл діетилового етеру, осад відфільтровували, промивали діетиловим етером та сушили отримавши 5,0г білої твердої сполуки з т. пл. 156 - 157°C.

9.2. Гідробромід 5-(4-аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону 5,0г (10,6ммоль)

фенілметил[[2-хлор-4-[4-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-метоксифеніл]карбамату] розчинили в 10мл 33% гідробромідної кислоти в оцтовій кислоті, внесли в круглодонну колбу на 25мл та перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі.

Додали діетиловий етер і відфільтрували осад, який кількаразово промивали діетиловим етером. Отримали 4,2г сполуки з т. пл. 235 - 237°C.

Приклад 10 (Сполука №13) (-)-Бістарtrat

5-(4-аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)-3-[8-[1-[5-[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-5-оксопентил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону

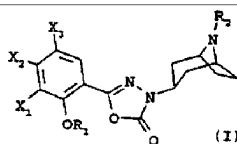
0,5г (1,16ммоль) гідроброміду

5-(4-аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону, 0,286г (1,16ммоль) 1-(5-хлор-1-оксопентил)-N,N-диметилпіперидин-4-аміну та 0,484мл (3,48ммоль) тріетиламіну, розчиненому у 10мл N,N-диметилформаміді, внесли в тригорлу круглодонну колбу на 25мл та кип'ятили суміш під зворотним холодильником протягом 18 годин.

Випарювали розчинник під зниженим тиском, додавали воду та екстрагували суміш дихлорметаном. Розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи спочатку сумішшю 90/10 дихлорметану та метанолу, а потім сумішшю 80/20/2 дихлорметану, метанолу та водного аміаку. Отримали масло, яке обробили двома еквівалентами винної кислоти і під кінець виділили 0,35г білої твердої сполуки з т. пл. 198 - 201°C.

Наведена нижче таблиця ілюструє хімічну будову та фізичні властивості деяких сполук згідно з винаходом.

Таблиця							
№	OR <sub>1</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	сіль	т. пл. (°C)
1	OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	-	208



2	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		NH <sub>2</sub>	Cl	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	185
3	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		NH <sub>2</sub>	Cl	H	HCl	210
4	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		NH <sub>2</sub>	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	227
5	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		NH <sub>2</sub>	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HBr	> 260
6	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		NH <sub>2</sub>	Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	254
7	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	Cl	H	HCl	254
8	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	261
9	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HCl	242
10	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	Cl	H	HCl	> 260
11	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	266
12	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HCl	238
13	-OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	Cl	*	тартр.	198 - 201
14	-OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	166
15	-OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	Cl	H	HBr	235 - 237

У колонці сіль - означає сполуку у формі основи, HCl - гідрохлорид, HBr - гідробромід, а тартр. - тартрат.

\* У сполуці №13 R2 - 5-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-5-оксопентил.

Сполуки згідно з винаходом пройшли тестування, яке продемонструвало їх цінність як терапевтично активних речовин.

Так, сполуки згідно з винаходом вивчали з огляду на їх спорідненість з рецепторами 5-HT<sub>4</sub> смугастого тіла морської свинки згідно способу, описаному Grossman et al. у Br. J. Pharmacol. (1993) 109 618 - 624.

Морських свинок (Hartley, Charles River, France) масою 300 - 400г обезголовлювали, видаляли їх мозок, смугасте тіло вирізали та зберігали при -80°C.

У день досліду тканину розморожували до 4°C в 33 об'ємах буферу ГЕПЕС-NaOH (50мМ, рН = 7,4 при 20°C), суміш гомогенізували на розмелювачі Polytron™. Гомогенат центрифугували 10 хвилин при 48000хg, осад після центрифугування видаляли та ресуспендували, суспензію знов центрифугували при тих же умовах і кінцевий осад після центрифугування ресуспендували в буфері ГЕПЕС-NaOH в пропорції 30мг тканини на мл. 100мкл цієї мембранної суспензії інкубували при 0°C протягом 120 хвилин у присутності [<sup>3</sup>H]GR113808 (описаний у згаданому посиланні ліганд зі специфічною активністю 80 - 85Кі/ммоль) в кінцевому об'ємі 1мл буферу ГЕПЕС-NaOH (50мМ, рН = 7,4), у присутності чи відсутності тестуємої сполуки. Інкубування зупиняли фільтруванням через фільтр Whatman GF/B, оброблений попередньо 0,1% поліетиленіміном, кожну тубу промивали 4мл буферу при 0°C, потім фільтрували і радіоактивність залишку на фільтрі вимірювали рідинною сцинтиграфією.

Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 30мкМ серотоніну. Специфічне зв'язування складало 90% загальної радіоактивності залишку на фільтрі.

Для кожної концентрації тестуємої сполуки визначали процент інгібування специфічного зв'язування [<sup>3</sup>H]GR113808, а потім ІК<sub>50</sub> - концентрацію тестуємої сполуки, що інгібує специфічне зв'язування на 50%.

Величини ІК<sub>50</sub> найактивніших сполук знаходяться в межах 1,3 - 340нМ.

Сполуки згідно з винаходом також досліджували з огляду на їх агоністичну або антагоністичну дію відносно рецепторів 5-HT<sub>4</sub> стравоходу щурів, способом описаним Baxter et al. у Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. (1991) 343 439.

Використовували самців щурів Sprague Dawley масою 300 - 450г. Швидко видаляли фрагмент приблизно у 1,5см кінцевої частини стравоходу, видаляли м'язовий прошарок, а внутрішню м'язову слизову оболонку відкривали у подовжньому напрямку, переносили у бак для відокремлених органів з вмістом розчину Кребса-Хенселейта при 32°C з оксигенацією струмом карбогену (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>), та приєднували до ізометричного перетворювача під базовою напругою 0,5г. Скорочення тканини індукували додаванням 0,5мкМ карбахолу та, після витримки для стабілізації скорочення (15хв.) препарат піддавали дії серотоніну (1мкМ) для визначення максимальної релаксації. Тканину промивали, через 20 хвилин знов додавали 0,5мкМ карбахолу і препарат піддавали дії тестуємої сполуки зі збільшенням кумулятивної концентрації від 0,1 до 1мкМ. Сполуки, які призводили до релаксації вважали агоністами 5-HT<sub>4</sub>.

Для сполук, які не призводили до релаксації, препарат витримували в серотоніні зі збільшенням кумулятивної концентрації від 0,1нМ до концентрації, що викликає максимальну релаксацію і криву обумовленої серотоніном релаксації у присутності тестуємої сполуки порівнювали далі зі стандартною кривою, отриманою у відсутності вказаної сполуки. Якщо її присутність зсуває криву праворуч, тестуємі сполуки вважали антагоністами 5-HT<sub>4</sub>.

Результати цих двох біологічних випробувань свідчать, що сполуки згідно з винаходом є потужними лігандами серотонінергічних рецепторів типу 5-HT<sub>4</sub>, і вони діють на ці рецептори як агоністи або антагоністи.

Наприкінці, сполуки згідно з винаходом піддали дослідженню in vitro з огляду на їх спорідненість до гістамінергічних Н<sub>3</sub> рецепторів мозку щурів, способом в основному описаним Korte A. et al. у Biochem. Phys. Ryes. Commun. (1990) 160 979 - 986, та West R.E. et al. у Mol. Pharmacol. (1990) 38 610 - 613.

Обезголовлювали самців щурів Sprague Dawley (OFA, Iffa Credo, France) масою 250 - 300г і видаляли їх мозок. Тканину гомогенізували на розмелювачі Polytron™ (позиція 7, протягом 20 секунд) в 20 об'ємах буферу

ТРИС-НСІ (50мМ, рН = 7,4 при 22°C). Гомогенат центрифугували 10 хвилин при 1000хg, а супернатант потім знов центрифугували при 45000хg протягом 20 хвилин при 4°C. Далі осад після центрифугування промивали ресуспендуванням у буфері, гомогенізували та центрифугували його. Кінцевий осад після центрифугування ресуспендували у буфері в пропорції 100мг вихідної тканини на мл, а потім ділили на аліквотні фракції по 11мл, які зберігали при -80°C. Удень експерименту мембранну суспензію (100мкл, 300 - 400мкг білку) інкубували при 30°C протягом 60 хвилин у присутності 5нМ [<sup>3</sup>H]N<sub>α</sub>-метилгістаміну (зі специфічною активністю 75 - 80Кі/ммоль, New England Nuclear, Du Pont de Nemurs, Boston, USA) в кінцевому об'ємі 500мкл буферу ТРИС-НСІ, у присутності чи відсутності тестуємої сполуки. Інкубування зупиняли фільтруванням через фільтр Whatman GF/B, оброблений попередньо 0,4% поліетиленіміном, кожну тубу тричі промивали 4мл холодного буферу ТРИС-НСІ при 0°C. Фільтри сушили в сушильній шафі при 120°C протягом 5 хвилин, радіоактивність залишку на фільтрі вимірювали рідинною сцинтиграфією. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10мкМ тіопераміду (N-циклогексил-4-(1н-імідазол-4-іл)піперидин-1-карботіамід).

Для кожної концентрації тестуємої сполуки розраховували процент інгібування специфічного зв'язування [<sup>3</sup>H]N<sub>α</sub>-метилгістаміну, а потім визначали ІК<sub>50</sub> - концентрацію тестуємої сполуки, що інгібує специфічне зв'язування на 50%.

Найактивніші сполуки згідно винаходу мають ІК<sub>50</sub> приблизно 35нМ.

Результати різних біологічних тестів для сполук згідно з винаходом свідчать, що ці сполуки є лігандами 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторів та/або Н<sub>3</sub>-рецепторів.

Ці результати свідчать, що сполуки можна використовувати для лікування та попередження розладів, в які включено 5-НТ<sub>4</sub>-рецептори та/або Н<sub>3</sub>-рецептори, зокрема, з огляду на центральну нервову, шлунково-кишкову, нижчу сечовивідну та серцево-судинну системи.

З огляду на центральну нервову систему ці розлади та нездужання конкретно включають такі неврологічні та психіатричні розлади, як розумові розлади, психози, нав'язливі та примусові характеристики поведінки, депресивні і тривожні стани. Розумові розлади включають, наприклад, нестачу пам'яті та уваги, слабоумство (такі сенільні деменції, як хвороба Альцгеймера та пов'язані з віком деменції), нестачі мозкового кровообігу та хворобу Паркінсона. Психози включають, наприклад, параною, манії та аутизм. Нав'язливі та примусові характеристики поведінки включають, наприклад, такі розлади харчування, як булімію або втрату апетиту. Депресивні і тривожні стани включають, наприклад, стани тривожності очікування (перед хірургічною операцією, лікуванням зубів тощо), викликану залежністю від алкоголю чи ліків чи відвиканням від них тривожністю. Наприкінці можна згадати манії, епілепсію, розлади сну, сезонні емоціональні розлади та мігрень.

З огляду на шлунково-кишкову систему ці розлади та нездужання включають поміж іншим прямі чи непрямі розлади гастрорухомості стравоходу, шлунку чи кишечника, нудоту, такі хворобливі стани, як диспепсію, виразки, шлунково-стравохідний рефлюкс, метеоризм, синдром подразнення кишечника, розлади кишкової секреції, діарею, що викликана, наприклад, холерою або карциноїдним синдромом, та розлади, що можуть бути чи не бути асоційованими з атмосферними забрудненнями, як-то астма, риніти та труднощі дихання.

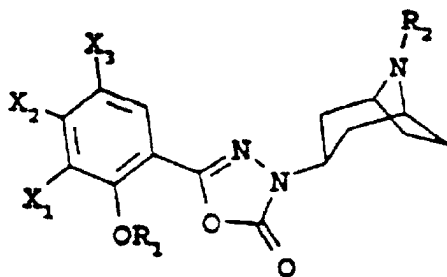
З огляду на нижчу сечовивідну систему ці розлади та нездужання конкретно включають невтримання сечі, дисурію та затримку сечовиводу.

З огляду на серцево-судинну систему ці розлади та нездужання конкретно включають патології, прямо чи не прямо пов'язані з серцевою аритмією, підвищеним тиском, ішемією, інфарктом міокарду або нестійкою стенокардією, проблемами повторного закупорювання після реканалізації, наприклад, після фібринолітичної або тромболітичної терапії, ангіопластики або хірургічної операції на серці. Глаукома також є розладом, який можна лікувати сполуками згідно з винаходом.

Сполуки згідно з винаходом можна представляти у формі композицій, придатних для ентерального та парентерального застосування, як-то таблетки, покриті цукром чи ні, желатинові капсули, облатки, придатні для пиття чи ін'єкцій суспензій чи розчинів, як-то сиропи чи ампули тощо, які сполучені з придатними ексципієнтами та дозовані так, щоб дозволити добове вживання в межах 0,001 - 20мг/кг.

### Формула винаходу

1. Похідні 5-арил-3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону у формі чистого геометричного чи оптичного ізомеру або суміші ізомерів загальної формули (I)



де R<sub>1</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілметил,  
X<sub>1</sub> - атом гідрогену чи галогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, або інакше

OR<sub>1</sub> та X<sub>1</sub> разом утворюють групу формул:  
-OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- або -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-,

X<sub>2</sub> - атом гідрогену чи аміногрупа,

X<sub>3</sub> - атом гідрогену чи галогену, а

R<sub>2</sub> - атом гідрогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або група загальної формули -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-Z, в якій n=1-6, а Z - 1-піперидил чи 4-(диметиламіно)-1-піперидил, у формі вільної основи або фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

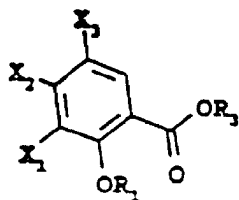
2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R<sub>2</sub> - бутил.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R<sub>2</sub> - 2-фенілетил.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R<sub>2</sub> - 4-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-4-оксобутил, 5-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-5-оксопентил або 6-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-6-оксогексил.

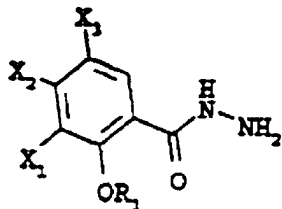
5. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який відрізняється тим, що естер загальної формули (II)

, (II)



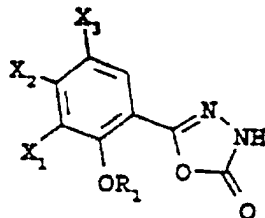
в якому R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> та X<sub>3</sub> визначені за п. 1, а R<sub>3</sub> - метил чи етил, піддають взаємодії з гідратом гідразину з отриманням гідразиду загальної формули (III)

, (III)

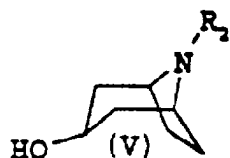


який циклізують в оксадіазол загальної формули (IV)

, (IV)



з участю фосгену або фенілхлорформіату, після чого оксадіазол загальної формули (IV) піддають взаємодії з тропанолом загальної формули (V)



в якій R<sub>2</sub> визначено з огляду на загальну формулу (I), але він не є атомом гідрогену, або альтернативно є (1,1-диметилетокси)карбонільною захисною групою, у присутності трифенілфосфіну та етилазодикарбоксилату, після чого за необхідністю атом нітрогену тропанового кільця лишають захисної групи за допомогою трифлуороцтової кислоти з отриманням сполуки загальної формули (I), в якій R<sub>2</sub> - атом гідрогену, а за бажанням, отриману сполуку обробляють похідним загальної формули R<sub>2</sub>-X, в якій X - здатна до відщеплення група, а R<sub>2</sub> визначено з огляду на загальну формулу (I), але він не є атомом гідрогену.

6. Лікарський засіб, який відрізняється тим, що містить сполуку за одним з пп. 1-4.

7. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що включає сполуку за одним з пп. 1-4 у сполученні з ексципієнтом.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.