

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 106680 A



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 451/04

C 07 D 453/02

C 07 D 453/06

C 07 D 487/08

A 61 K 31/439

A 61 K 31/46

A 61 K 31/40

A 61 P 25/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106680 A

(22) Заявено на 09.05.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9904176 (32) 18.11.99 (33) SE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ASTRAZENECA AB

SOEDERTAELJE (SE)

(72) Изобретател(и):

Michael Balestra, Wilmington, DE

George Mullen, Waltham, MA

Elifion Phillips

Richard Schmiesing, Wilmington, DE (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

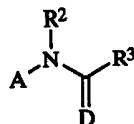
PCT/SE00/02262, 16.11.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

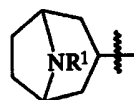
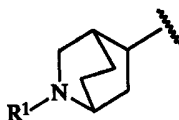
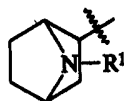
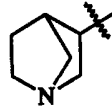
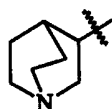
WO01/36417, 25.05.2001

(54) НОВО ПРИЛОЖЕНИЕ И НОВИ ПРОИЗВОДНИ НА N-АЗАБИЦИКЛОАМИД

(57) Изобретението се отнася до ново приложение на съединения с обща формула



в която A е



BG 106680 A

2168/02-ГП

НОВО ПРИЛОЖЕНИЕ И НОВИ ПРОИЗВОДНИ НА N-АЗАБИЦИКЛО-АМИД

Област на техниката

Изобретението се отнася за ново медицинско приложение на хинуклидин акриламиди или техни фармацевтично приемливи соли, метод за получаването им и съдържащи ги фармацевтични състави. Настоящото изобретение се отнася и за някои нови хинуклидинакриламиди или техни фармацевтично приемливи соли, методи за получаването им и фармацевтични състави, които ги съдържат. Конкретно, изобретението се отнася за приложение на хинуклидин акриламиди за получаване на медикаменти или за лечение, или профилактика на психични смущения или смущения, свързани с увреждане на интелекта, както и за лечение и/или профилактика на заболявания на хора или състояния, при които е полезно активиране на $\alpha 7$ никотин рецептора.

Предшестващо състояние на техниката

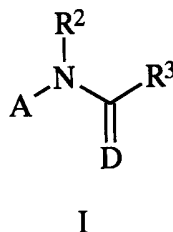
Приложението на съединения, които свързват никотин ацетилхолин рецептори за лечение на редица смущения, включващи намаляване на холинергична функция като Алцхаймерова болест, смущения в познанието или вниманието, безпокойство, депресия, спиране на пушене, невропротекция, шизофрения, аналгезия, синдром на Турет и Паркинсонова болест се обсъждат от McDonald et al. (1995) "Никотинови ацетилхолин рецептори: Молекулярна биология, Химия и фармакогнозия", Глава 5 в Annual Reports in Medicinal

Chemistry, vol. 30, 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; и Williams et al. (1994) "Никотин ацетилхолин рецептори на неврони", Drug News & Perspectives, vol. 7, pp 205-223.

Използването на някои производни на хинуклидин акриламиди, за които настоящето изобретение намира ново фармакологично приложение е познато от EP 581165-A2, където се претендира за антитусивен ефект. Антитусивната активност на съединенията е описана "без ефект върху централната нервна система" и не включва приложение на съединенията за лечение на заболявания, свързани с централната нервна система.

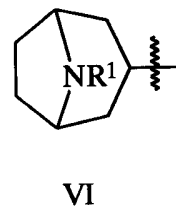
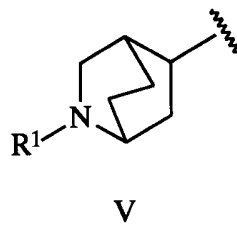
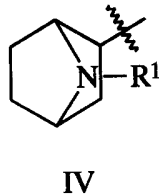
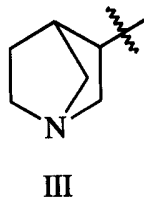
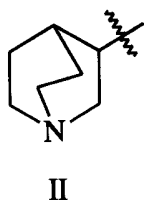
Техническа същност на изобретението

Съгласно настоящето изобретение е намерено, че съединения с обща формула I:



където:

A представлява:

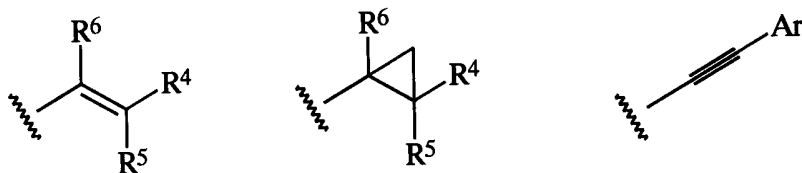


D е кислород или сяра;

R¹ е водород или метил;

R² е водород или C₁₋₄алкил;

R^3 представлява:



R^4 , R^5 и R^6 са независимо водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, $-COOR^7$, $-CN$, $-CF_3$ или Ar , при условие поне един от R^4 и R^5 да е Ar ; Ar е 5- или 6-членен ароматен или хетероароматен пръстен, съдържащ нула до три азотни атома, нула или един кислороден атом, и нула или един серен атом, или 8-, 9- или 10-членна кондензирана ароматна или хетероароматна циклена система, съдържаща нула до четири азотни атома, нула до един кислороден атом, и нула до един серен атом, които може евентуално да са заместени с един или повече заместители, избрани от следните: водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, арил, хетероарил, $-COOR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-OR^{10}$;

R^8 , R^9 и R^{10} независимо са водород, C_{1-4} алкил, арил, хетероарил, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NHR^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-SO_2R^{14}$ или R^8 и R^9 заедно може да са $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$, където Q е O , S , NR^{15} или връзка:

j е 2 до 4;

k е 0 до 2;

R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} са независимо C_{1-4} алкил, арил или хетероарил; или техен енантиомер и фармацевтично приемливи соли, полезни за получаване на медикамент за лечение или профилактика на психични смущения или смущения, свързани с увреждане на интелекта.

Примери за такива състояния, заболявания или смущения са Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет, смущение на хиперактивен дефицит на внимание, безпокойство,

шизофрения, мания или маниакална депресия, Lewy Body деменция, Паркинсонова болест, болест на Хънтингтон, синдром на Турет, невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис, пътуване със самолет, спиране на пушене, пристрастяване към никотин, включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин, болка и язвен колит.

Освен при наличие на друго обозначение, C_{1-4} алкилови групи означава например, метил, етил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, или сами или като част от друга група, която е правовеерижна или разклонена и C_{3-4} алкилови групи, които може да са и циклени, например циклопропил, циклобутил.

Освен при наличие на друго обозначение, арил се отнася за фенилов пръстен, който евентуално може да е заместен с един до три от следните заместители, избрани между: халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, $-COOR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-OR^{10}$.

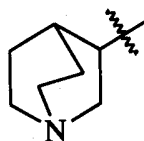
Освен при наличие на друго обозначение, хетероарил се отнася за 5- или 6-членен ароматен или хетероароматен пръстен, съдържащ нула до три азотни атома, нула до един кислороден атом и нула до един серен атом, при условие пръстенът да съдържа най-малко един азотен, кислороден или серен атом, които евентуално може да са заместени с един или повече заместители, избрани между следните: C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, $-COOR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-OR^{10}$.

Освен при наличие на друго обозначение, халоген се отнася за флуор, хлор, бром или йод.

Фармацевтично приемливи производни включват солвати и соли. Например, съединенията с формула I може да образуват киселинни присъединителни соли с киселини, като конвенционалните фармацевтично

приемливи киселини, например, малеинова, солна, бромоводородна, фосфорна, оцетна, фумарова, салицилова, лимонена, маслена, бадемова, винена и метансулфонова киселини.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват съединения с формула I, където A представлява:



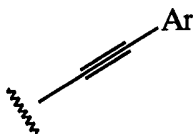
II

или енатиомер и фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват и съединения с формула I, където D представлява кислород; или енатиомер и фармацевтично приемливи соли.

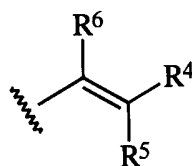
Предпочитани изпълнения на изобретението включват съединения с формула I, където R^2 представлява водород; или енатиомер и фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват и съединения с формула I, където R^3 представлява



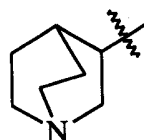
или енатиомер и фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват съединения с формула I, където R^3 представлява



където R^4 е Ar; R^5 представлява водород или C_{1-4} алкил; R^6 представлява водород или халоген; или енатиомер и фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват и съединения с формула I, където A представлява:

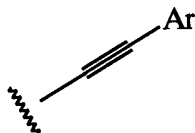


II

D е кислород;

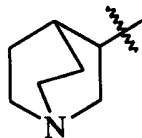
R^2 е водород;

R^3 е:



или енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват и съединения с формула I, където A представлява:

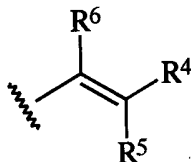


II

D е кислород;

R^2 е водород;

R^3 е:



R^4 е Ar:

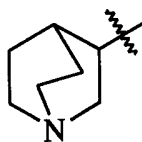
R^5 е водород или C_{1-4} алкил;

R^6 е водород или халоген;

или техен енантиомер и фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват и съединения с формула I, където А представлява 5- или 6-членен ароматен или хетероароматен пръстен, съдържащ нула до три азотни атома, нула или един кислороден атом и нула или един серен атом или 8-, 9- или 10-членна кондензирана ароматна или хетероароматна циклена система, съдържаща нула до четири азотни атома, нула до един кислороден атом и нула до един серен атом, които евентуално може да са заместени с един или повече заместители, избрани от следните: водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, арил, хетероарил, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$; или техен енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани изпълнения на изобретението включват и съединения с формула I, където А представлява:

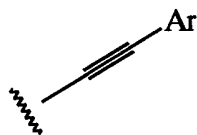


II

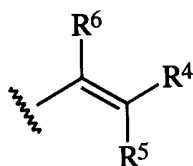
D е кислород;

R^1 и R^2 са водород;

R^3 е:



или R^3 е:



където:

R^4 е Ar;

R^5 е водород или C_{1-4} алкил;

R^6 е водород или халоген;

Ar е 5- или 6-членен ароматен или хетероароматен пръстен, съдържащ нула до три азотни атома, нула или един кислороден атом, и нула или един серен атом, включително фенил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-фуранил, и 2- или 3-тиенил, всеки от които евентуално е заместен с един или повече заместители, избрани между следните: водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, $-COOR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-OR^{10}$; или техен енантиомер и фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани съединения с формула I включват следните:

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(3-фенилпропинамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропинамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-аминофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-3-(2-метоксифенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-*N*-метил-(*E*-3-фенилпропенамид);
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-2-флуоро-3-фенилпропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-формамидофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-нитрофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-аминофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-формамидофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-3-(3-метил-3-фенилпропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-*N*-метиламинофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-*N,N*-диметиламинофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-фенилпропенамид);
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-метил-3-фенилпропенамид);
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2,3-дифенилпропенамид);
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-метоксифенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2-метил-3-фенилпропенамид);
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-метилфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-метоксифенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-флуорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-флуорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-(2-хлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-хлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-хлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3,4-дихлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-бромфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-бромфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-йодо фенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-йодо фенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-трифлуорометилфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-тиенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-тиенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-имидазолил)пропенамид];
N-(ендо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
N-(екзо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
 или техен енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

Конкретно предпочитани съединения с формула I включват следните:

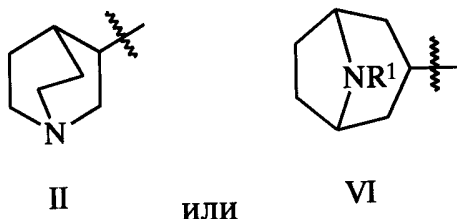
(*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
 (*S*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
 (*RS*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(3-фенилпропенамид);
 (*S*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(3-фенилпропенамид);
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид];
 (*S*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид];
 (*RS*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид];
 (*RS*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-аминофенил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-аминофенил)пропенамид];

(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-3-(2- метоксифенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-*N*-метил-(*E*-3-фенилпропенамид);
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-2-фенилциклопропан-1-карбоксами́д];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-2-фенилциклопропан-1-карбоксами́д];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-2-флуоро-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2- форма́мидофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- нитрофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- а́минофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- форма́мидофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-метил-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-(4- *N*-мети́ламинофенил) пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-(4- *N,N*-димети́ламинофенил)
 пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-метил-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2,3-дифенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- метоксифенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2-метил-3-фенилпропенамид);
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2-метил-3-фенилпропенамид) ;
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2- метилфенил)пропенамид];
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-метилфенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-метоксифенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3- метоксифенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-метоксифенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-флуорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3- флуорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- флуорофенил)пропенамид];

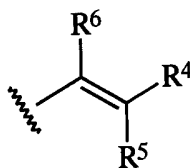
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-(2-хлорофенил)пропенамид];
(S)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-(2-хлорофенил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-хлорофенил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-хлорофенил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3,4-дихлорофенил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-бромфенил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-бромфенил)пропенамид];
(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-йодофенил)пропенамид];
(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-йодофенил)пропенамид];
(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-трифлуорометилфенил)
 пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)
 пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-пиридил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-пиридил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-пиридил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-тиенил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-тиенил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-гидрокси-3-пиридил)пропенамид];
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-имидазолил)пропенамид];
N-(ендо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
N-(екзо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид)
 или техен енатиомер и фармацевтично приемливи соли.

В друг аспект настоящето съединение предоставя нови съединения съгласно формула I при допълнителното условие Ar да не е 2-, 3-, 4-пиридил, незаместен фенил или фенил заместен с един или повече заместители, избрани от C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, халоген, фенокси, хидрокси, OCOR¹¹, NH₂, NHCOR¹¹ и нитро, където:

A представлява:



R³ представлява:



D е кислород;

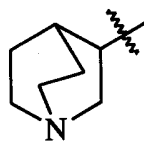
R е метил;

R² и R⁵ и двата представляват водород;

R⁶ е всеки от следните водород, C₁₋₄алкил, фенил или циано;

или енатиомер и фармацевтично приемливи соли, които са мощни лиганди за никотин ацетилхолин рецептори.

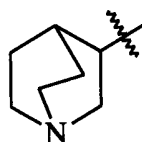
В предпочитано изпълнение в този аспект изобретението предоставя съединение съгласно формула I, както е дефинирано по-горе, където A представлява:



II

или негов енантиомер и фармацевтично приемливи соли.

В друго предпочитано изпълнение в този аспект изобретението предоставя съединение съгласно формула I, както е дефинирано по-горе, където A представлява:



II

и R⁶ е всеки от: 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил или техен енантиомер и фармацевтично приемливи соли.

Измежду тези съединения, следните съединения са предпочитани:

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-тиенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-тиенил)пропенамид];

N-(1-Аза-3-цианобицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];

N-(1-Аза-3-метилбицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-имидазолил)пропенамид].

или енантиомер и/или фармацевтично приемливи соли.

Измежду тези съединения, конкретно следващите съединения са предпочитани:

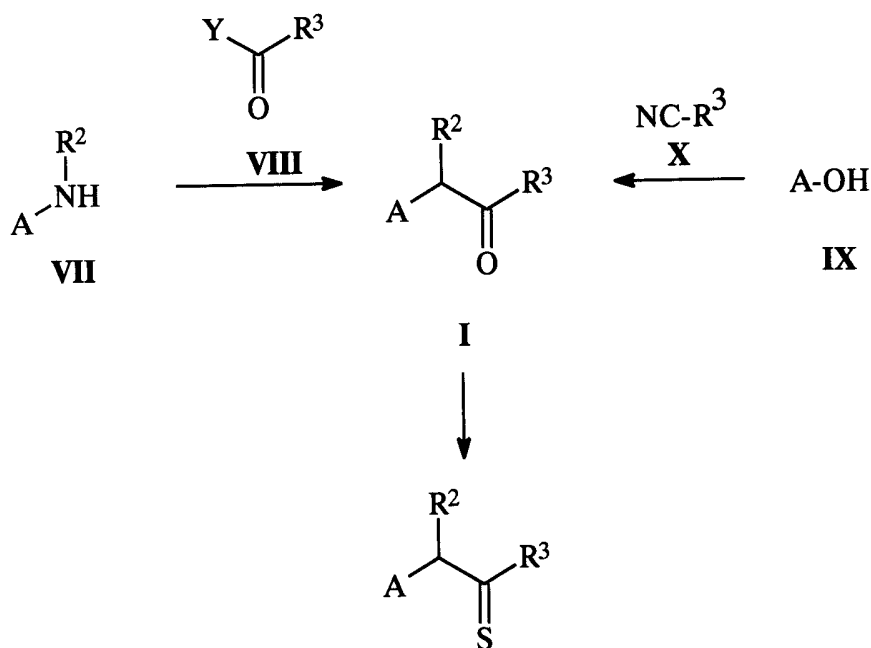
(*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-тиенил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-тиенил)пропенамид];
N-(1-Аза-3-цианобицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];
N-(1-Аза-3-метилбицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид];
 (*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-имидазолил)пропенамид];

Фармацевтично приемливи производни включват солвати и соли. Например, съединения с формула I може да образуват киселинни присъединенелни соли с киселини като конвенционални фармацевтично приемливи киселини, например, малеинова, солна, бромоводородна, фосфорна, оцетна, фумарова, салицилова, лимонена, маслена, бадемова, винена и метансулфонова киселини.

Съединенията на изобретението имат преимуществото, че може да са по-малко токсични, по-ефективни, с по-дълго действие, с по-широк спектър на активност, по-мощни, предизвикват по-малко странични ефекти, по-лесно се адсорбират или имат други полезни фармакологични свойства.

Методи за получаване

В реакционните схеми и текстът, който следва, А, R¹, R² и R³, освен ако не е показано друго, са дефинирани по-горе с формула I. Съединенията с формула I могат да се получат по методите, показани на Схема 1.

**Схема 1.**

Съединения с формула I, където D е кислород, може да се получат от съединения с формула VII чрез реакция на съединение с формула VIII, където Y е подходяща напускаща група, като се използва подходяща процедура за ацилиране. Подходящи напускащи групи Y включват: OH, халоген, Оалкил, Оарил, ОСОалкил, ОСОарил, азид. Подходяща процедура за ацилиране включва реакция на съединение с формула I и съединение с формула VIII при 0-120°C в подходящ разтворител. Присъствието на база или където Y=OH, свързващо средство може също да е необходимо за протичане на реакцията. Подходящи бази за реакцията включват: 4-(N,N-диметиламино)пиридин, пиридин, триетиламин, N,N-диизопропилетиламин. Предпочитана база е n,N-диизопропилетиламин. Подходящи свързващи средства, където Y=OH

включват: карбодиимиди, например, 1,3-дициклохексилкарбодиимид или 1-(3-диметиламино)пропил-3-етилкарбодиимид хидрохлорид; фосфониеви реагенти, например, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат или бензотриазол-1-илокситрипиролидинофосфониев хексафлуорофосфат; и урониеви реагенти, например, *O*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилурониев тетрафлуороборат. Предпочитано свързващо средство е *O*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилурониев тетрафлуороборат. Подходящи разтворители за реакцията включват *N,N*-диметилформамид, диметилсулфоксид, тетраhydroфуран или хлороформ. Предпочитан разтворител е *N,N*-диметилформамид. Реакцията се предпочита да протича при температура 0-50°C, като най-предпочитана температура е 20-30°C.

Съединение с формула I, където D е кислород и R² е водород може алтернативно да се получи от съединение с формула IX чрез реакция на нитрил с формула X в подходящ разтворител в присъствие на подходяща киселина. Подходящи киселини включват сярна киселина, а подходящите разтворители включват оцетна киселина. Реакцията се провежда при температура 0-50°C, като предпочитана температура е 0-25°C.

Съединения с формула I, където D е сяра може да се получат от съединения с формула I, където D е кислород чрез реакция с подходящ сулфид в подходящ разтворител. Предпочитани сулфиди са фосфорни сулфиди, конкретно 4-метоксифенилтионофосфин сулфиден димер ("Lawesson's Reagent") и дифосфорен пентасулфид. Подходящи разтворители за реакцията включват арил въглеродородни разтворители, например, толуен или ксилен. Реакцията протича при температура 0-200°C, за предпочитане при температура 50-180°C.

Съединения с формула VII, където R² е алкилова група може да се получат от съединения с формула VII, където R² е водород чрез подходяща процедура за алкилиране. Основни методи за алкилиране включват реакция на подходящ

алкилхалид или сулфонатен естер и база, например, натриев хидрид в подходящ разтворител, например, диметилформаид или редукиционно алкилиране като се използва подходящ алдехид или кетон заедно с подходящо редуциращо средство в инертен разтворител. Предпочитан метод е редуциращо алкилиране. Подходящи редуктори включват натриев борохидрид и натриев цианоборохидрид. Предпочитано редуциращо средство е натриев борохидрид. Подходящи инертни разтворители включват вода, метанол или етанол. Предпочитан разтворител е метанол. Реакцията обикновено се провежда при температура 0-100°C, за предпочитане при 20-65°C.

Съединения с формула VII са търговски продукти или може да се получат по добре познати на специалистите методи. Например, някои съединения с формула VII се получават от съединения с формула IX по реакция на Ритер с подходящ нитрил, последвано от хидролиза на получения амид.

Съединения с формула VIII и IX са търговски продукти или може да се получат по добре познати на специалистите методи. Например, по методите, цитирани в "Comprehensive Organic Transformations", R. C. Larock (VCH Publishers, 1989), pp 819-995 и литературата, цитирана на страница 823 в същия текст.

Специалисти в областта ще оценят въвеждане на конкретни ароматни заместители в съединенията на изобретението чрез използване на заместителни реакции или трансформиране на функционални групи чрез модифициране на съществуващия заместител или тяхна комбинация. Такива реакции се провеждат или преди или непосредствено след използване на изложените по-горе методи и са включени в тази част на метода на изобретението. Реагентите и реакционните условия за такива процедури са добре познати. Специфични примери на процедурите, които може да се използват включват, но без ограничение, електрофилно функционализиране на ароматен пръстен, например

чрез нитриране, халогениране или ацилиране; трансформация на нитро група до amino група, например, чрез редукция, като каталитично хидрогениране; ацилиране, алкилиране или сулфониране на amino или хидроксилна група; заместване на amino група с друга функционална група чрез превръщане в интермедиат диазониева сол, последвано от нуклеофилно или свободно радикалово заместване на диазониева сол; или заместване на халоген с друга функционална група, например, чрез нуклеофилни или катализирани заместителни реакции.

При необходимост хидрокси, amino или други реактивоспособни групи може да се защитят като се използва защитна група, както е описано в "Protecting groups in Organic Synthesis", 3^{то} издание, Greene and Wuts.

Гореописаните реакции, освен ако не е обозначено друго, се провеждат обикновено при налягане около една до три атмосфери, за предпочитане при около една атмосфера. Ако не е означено друго, горе описаните реакции се провеждат в инертна атмосфера, за предпочитане в азотна атмосфера.

Съединенията на изобретението и интермедиатите може да се изолират от реакционните смеси по стандартни процедури.

Киселинно присъединителни соли на съединенията с формула I, които може да се споменат включват соли на минерални киселини, например, солна и бромоводородна и соли, образувани с органични киселини като формат, ацетат, малеат, бензоат, тартрат и фумарат.

Киселинни присъединителни соли на съединения с формула I може да се образуват при реакция на свободна база или сол, енантиомер или защитено производно и един или повече еквиваленти подходяща киселина. Реакцията се провежда в разтворител или среда, в които солта е неразтворима или разтворител, в който солта е разтворима, например, вода, диоксан, етанол, тетраhydroфуран или диетилов етер, или смес разтворители, които може да се

отстранят под вакуум или лиофилизиране. Реакцията може да е обменна или да се използва йонообменна смола.

Съединенията с формула I съществуват в тавтомерни или енантиомерни форми, които също са включени в рамките на изобретението. Различни оптични изомери може да се изолират чрез разделяне на рацемични смеси на съединенията, като се използват конвенционални техники, например, фракционна прекристализация или хирална ВЕТХ. Алтернативно, индивидуалните енантиомери може да се получат чрез реакция на подходящи оптично-активни изходни продукти и реакционни условия, при които не протича рацемизиране.

Фармацевтични състави

В друг аспект изобретението се отнася за фармацевтичен състав за лечение или профилактика на състояние или смущение, както е показано в по-долните примери, предизвикано от дисфункция на невротрансмисия на никотин ацетилхолин рецептор в бозайник, за предпочитане човек, съдържащ количество съединение с формула I, негов енантиомер или фармацевтично приемливи соли, ефективни за лечение или профилактика на такова смущение или състояние и инертен фармацевтично приемлив разредител или носител.

Състояние или смущение, предизвикано от дисфункция на невротрансмисия на никотин ацетилхолин рецептор в бозайник, за предпочитане човек, може да е психично смущение или смущения, свързани с увреждане на интелекта или заболявания или състояния, при които е полезно активиране на $\alpha 7$ никотин рецептора. Примери за такива състояния, заболявания или смущения включват Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет, хиперактивно смущение при дефицит на внимание, безпокойство, шизофрения, мания или маниакална депресия, Lewy Body деменция, Паркинсонова болест,

болест на Хънтингтон, синдром на Турет, невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис, пътуване със самолет, спиране на пушене, пристрастяване към никотин, включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин, болка или язвен колит.

При горе споменатите приложения дозата варира разбира се в зависимост от използваното съединение, от начина на приложение и желаното лечение. Изобщо, затоволителни резултати се получават, когато съединенията на изобретението се прилагат при дневна доза от около 0.1 mg до около 20 mg на kg телесно тегло на животното, за предпочитане дозите се приемат разделено 1 до 4 пъти дневно или се използва форма със забавено освобождаване. За хора общата дневна доза е от 5 mg до 1400 mg, за предпочитане от 10 mg до 100 mg. Единичните форми на дозата, подходящи за перорално приложение съдържат от 2 mg до 1 400 mg съединение в смес с твърд или течен фармацевтичен носител или разредител.

Съединения с формула I или техни енатиомери и фармацевтично приемливи соли, може да се използват или самостоятелно или под форма на подходящ медицински състав за ентéralно или парентерално приложение. Съгласно друг аспект на изобретението се предоставя фармацевтичен състав включващ за предпочитане по-малко от 80% или за предпочитане по-малко от 50% тегл съединение на изобретението в смес с инертен фармацевтично приемлив разредител или носител.

Примери за разредители и носители са:

- за таблетки и дражета: лактоза, нишесте, талк, стеаринова киселина; за капсули: винена киселина или лактоза;
- за инжекционни разтвори: вода, алкохоли, глицерин, растителни масла; за супозитории: природни или втвърдени масла или восъци.

Предоставя се и метод за получаване на такъв фармацевтичен състав, който съдържа смес с ингредиенты.

Приложение

Един аспект на изобретението е използване на съединение съгласно изобретението, негов енантиомер или фармацевтично приемливи соли за производство на медикамент за лечение или профилактика на някои от по-долу споменатите заболявания или състояния; и метод за лечение или профилактика на едно от горе споменатите заболявания или състояния, който включва приложение на пациент на терапевтично ефективно количество съединение съгласно изобретението, негов енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

Използваните съединения съгласно изобретението са агонисти на никотин ацетилхолин рецептори. Въпреки, че теоретично няма ограничение, се предполага, че агонистите на α_7 nAChR (никотин ацетилхолин рецептор) подтип са полезни за лечение или профилактика на психични заболявания и смущения, свързани с увреждане на интелекта и имат преимущество пред съединения, които са или също са агонисти на α_7 nAChR подтипа. Затова се предпочат съединения, които са селективни спрямо α_7 nAChR подтип. Използване на съединения на изобретението като фармацевтични средства, по-конкретно за лечение или профилактика на психични смущение и смущения, свързани с увреждане на интелекта. Примери за психични смущения включват шизофрения, мания или маниакална депресия и безпокойство. Примери за смущения, свързани с увреждане на интелекта включват Алцхаймерова болест, Lewy Body демения, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет и хиперактивно смущение при дефицит на внимание. Съединенията на изобретението може да са полезни и като аналгетици за лечение на болка (включително хронична болка) и за лечение или профилактика на Паркинсонова болест, болест на Хънтингтън, синдром на Турет и

невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис. Съединенията може понататък да се използват за лечение или профилактика при пътуване със самолет, спиране на пушене и за лечение или профилактика на пристрастяване към никотин (включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин).

Предполага се съединенията съгласно изобретението да са полезни за лечение и профилактика на язвен колит.

Фармакология

Фармакологичната активност на съединенията на изобретението може да се определи с помощта на долните тестове:

Тест А. Определяне на афинитета при α_7 nAChR подтип

Свързване на 125 I- α -бунгаротоксин (BTX) с хипокампусни мембрани на плъхове.

Миши хипокампус се хомогенизира в 20 обема студен хомогенизиран буфер (НВ: концентрации на компонентите (mM): трис(хидроксиметил)аминометан 50; MgCl_2 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4). Хомогенатът се центрофугира 5 минути при 1000 g, супернатантът се отделя и пелетата се реекстрахира. Супернатантите се центрофугират 20 минути при 12000 g, промиват и ресуспендират в НВ. Мембрани (30-80 μg) се инкубират с 5 nM [125 I] α -BTX, 1 mg/ml BSA (волски серумен албумин), изпитваното лекарство, и или 2 mM CaCl_2 или 0.5 mM EGTA [етиленгликол-бис(β -аминоетилетер)] 2 часа при 21°C, след което се филтрува, промива четирикратно върху Whatman стъклени филтри (размер C) като се използва Брандел клетъчен колектор. Предварително обработване на филтрите 3 часа с 1% BSA/0.01% PEI (полиетиленимин) във вода е критично при ниска празна проба (0.07% тотални измервания на минута). Неспецифично свързване е описано при 100 μM (-)-никотин, а специфичното свързване обикновено е 75%.

Тест В. Определяне на афинитета спрямо α_7 nAChR подтип

Свързване на [3 H]-(-) никотин. По процедура, модифицирана от Martino-Barrows и Kellar (Mol Pharm (1987) 31:169-174), мозък на плъх (кора и хипокампус) се хомогенизира, както при анализа на свързване на 125 I- α -BTX, центрофугира се 20 минути при 12,000 x g, промива се два пъти и след това се ресуспендира в HB, съдържащ 100 μ M диизопропил флуорофосфат. След 20 минути при 4°C, мембраните (приблизително 0.5 mg) се инкубират с 3 nM [3 H]-(-)-никотин, изпитваната проба, 1 μ M атропин и или 2 mM CaCl₂ или 0.5 mM EGTA 1 час при 4°C и след това се филтрува през стъклен Whatman филтър (размер C) (предварително обработен 1 час с 0.5% PEI) като се използва клетъчен колектор на Брандел. Неспецифично свързване е описано за 100 μ M карбахол, а специфичното свързване обикновено е 84%.

Анализ на данните за свързване от тест А и В

IC₅₀ стойностите и псевдо Hill коефициентите (n_H) са изчислени като е използвана програма ALLFIT за нелинейна крива (DeLean, A., Munson P.J. and Rodbard D (1977) Am. J. Physiol. 235:E97-E102). Кривите на насищане отговарят на едностранен модел, като е използвана линейна регресионна програма ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987), получени са K_D стойности 1.67 и 1.70 nM, респективно за 125 I- α -BTX и [3 H]-(-)-никотин лиганди. K_I стойности са определени като е използвано общото уравнение на Ченг-Прусов:

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

където е използвана стойност $n=1$ при $n_H < 1.5$ и стойност $n=2$ при $n_H \geq 1.5$. Пробите са анализирани три пъти и е определено $\pm 5\%$. K_I стойностите са определени, като са използвани 6 или повече концентрации на пробите. Съединенията на изобретението са съединения с афинитет на свързване (K_I) по-

малък от 10 μM при всеки тест А или В, което показва, че се очаква те да имат полезна терапевтична активност.

Използването на съединения на изобретението има преимуществото, че те са по-малко токсични и по-ефективни, с по-дълготрайно действие, с по-широк обхват на активността, по-мощни, предизвикват по-малко странични ефекти, по-лесно се адсорбират или имат други полезни фармакологични свойства.

Общи експериментални процедури

Търговските реагенти са използвани без допълнително пречистване. Масс спектрите са получени или с Hewlett Packard 5988 или с MicroMass Quattro-1 масспектрометър и са дадени в m/z за молекулния йон. Стайна температура 20-25°C.

Примери за изпълнение на изобретението

Следните примери са предпочитани, без ограничение, като примерите отразяват предпочитаните аспекти на изобретението.

Пример 1

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил(E-3-фенилпропенамид)

(R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид (7.5 g, 0.038 moles) и E-3-фенилпропенова киселина (5.6 g, 0.038 moles) се смесват в безводен N,N-диметилформамид (570 ml) в азотна атмосфера. Получената смес се бърка при прибавяне на 1-хидроксибензотриазол монохидрат (5.8 g, 0.0378 moles) O-бензотриазол-1-ил-N,N,N'-тетраметилуриониев тетрафлуороборат (12.1 g, 0.038 moles) и се прибавя N,N-диизопропилетиламид (26.4 ml). Разтворът се бърка при стайна температура 6 часа и се оставя една нощ във фризер. Разтворът се концентрира под вакуум, остатъкът се разтваря в хлороформ (360 ml) и се промива с воден натриев хидроксид (1M, 360 ml). Основният слой се екстрахира двукратно с хлороформ и органичните слоеве се обединяват, сушат с магнезиев

сулфат и концентрат под вакуум. Съединението се пречиства с флаш хроматография със силикагелна колона и градиентно елуиране с 5-20% метанол/хлороформ/амониев хидроксид. Хидрохлоридната сол се получава в изопропанол и етилацетат. Получава се 9.5 g белезникав прах; ЕСЙ-МС 257 (МН)⁺.

Пример 2

(S)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил(E-3-фенилпропенамид))

Получава се като свободна база по метода, описан в Пример 1, от (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 257 (МН)⁺.

Пример 3

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил(E-3-фенилпропенамид))

Получава се като свободна база по метода, описан в Пример 1, от (RS)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 257 (МН)⁺.

Пример 4

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил(3-фенилпропинамид))

Получава се като свободна база по метода, описан в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и 3-фенилпропинова киселина; ЕСЙ-МС 255 (МН)⁺.

Пример 5

(S)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил(3-фенилпропинамид))

Получава се като свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и 3-фенилпропинова киселина; ЕСЙ-МС 255 (МН)⁺.

Пример 6

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил[E-3-(2-нитрофенил)пропенамид])

Получава се като свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (*R*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(2-нитрофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 302(МН)⁺.

Пример 7

(*S*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид]

Получава се като свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (*S*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(2-нитрофенил)пропенова киселина, като твърд продукт; ЕСЙ-МС 302(МН)⁺.

Пример 8

(*RS*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид]

Получава се като свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (*RS*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(2-нитрофенил)пропенова киселина, като твърд продукт; ЕСЙ-МС 302(МН)⁺.

Пример 9

(*RS*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил[*E*-3-(2-аминофенил)пропенамид]

Полученият (*RS*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид] (0.42 g, 0.014 moles) се суспендира в ацетон (4.2 ml) и се прибавя амониев хлорид (0.15 g, 0.028 moles) във вода (2.1 ml). Бистрият разтвор се нагрива на обратен хладник на маслена баня, като нагриването се преустановява по време на добавяне на цинков прах (0.42 g, 0.063 moles). Реакционната смес се нагрива още един час, при което е установено пълно превръщане съгласно тънкослойна хроматография. Суспензията се разрежда с хлороформ и разтвор на наситен натриев хидрогенкарбонат и се декантира от твърдия цинк. Слойвете се разделят и водният слой се екстрахира още два пъти с хлороформ. Обединените слоеве се сушат над магнезиевсулфат и се изпаряват. сол се Получава се сол малеат в изопропанол. Разтворителят се декантира и

оранжевият втечен твърд продукт се прехвърля с метанол, който се отстранява и се получава оранжева стъкловидна пана; ЕСЙ-МС 272(МН)⁺.

Пример 10

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-аминофенил)пропенамид]

Получава се по метод, аналогичен на описания в Пример 9, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил[E-3-(2-нитрофенил)пропенамид; ЕСЙ-МС 272(МН)⁺.

Пример 11

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[Z-3-(2-метоксифенил)пропенамид]

Получава се като свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и Z-3-(2-метоксифенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 287(МН)⁺.

Пример 12

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-метил-(E-3-фенилпропенамид)

(RS)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-3-фенилпропенамид) (0.15 g, 0.059 moles) се суспендира в безводен тетраhydroфуран в азотна атмосфера. Реакционната смес се охлажда в ледена баня по време на добавяне на капки със спринцовка на търговски 1.0 M комплекс борен хидрид/тетраhydroфуран (0.59 ml). Суспензията се разтваря веднага и разтворът се бърка при 0°C още един час. Към реакционната смес се добавя внимателно вода (2 ml). След това реакционната смес се разрежда със солена разтвор и дихлорометан. Слоевете се разделят и водният слой се екстрахира двукратно с още дихлорометан. Обединените органични екстракти се сушат с магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум. Натриев хидрид (28 mg, 0.00071 moles) се суспендира в безводен N,N-диметилформамид (2 ml) под азот. Суровият борен комплекс се разтваря в N,N-диметилформамид (1 ml) и се добавя на капки. Реакционната смес се бърка при стайна температура 30 минути и след това се добавя метил йодид (55 µl, 0.000885 moles) със спринцовка. След бъркане 2.5 часа реакционната смес се

охлажда в ледена баня и се добавя вода (1 ml). Суспензията се разрежда с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и етилацетат и слоевете се разделят. Водният слой се екстрахира двукратно и органичните слоеве се обединяват, сушат с магнезиев сулфат и концентрират под вакуум. Суровият комплекс се разтваря в ацетон (1.6 ml) и се добавя вода (0.27 ml). Реакционната смес се охлажда в ледена баня по време на добавяне на бромоводород (0.27 ml) на капки. Реакционната смес се бърка при 0°C. Прибавя се допълнително количество бромоводород (0.27 ml) след 5 часа, но не се наблюдава промяна с тънкослойна хроматография. Отстранява се ацетонът под вакуум и се добавя една част метанол и три части етанол. Към суровия остатък се добавя първо етанол и след това на диетилов етер. Получават се две фази, отделя се подолната и се промива с още етер, който се отделя. Останалият разтворител се отстранява под вакуум. Жълтият полутвърд продукт се отстранява като се използва метанол. Последният се отстранява под вакуум като се добавят две части етер. Добив 0.15 g; ЕСЙ-МС 271(МН)⁺.

Пример 13 и 14

(S)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-3-(2-фенилциклопропан-1-карбоксамид)

Получават се свободни бази по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и транс-2-фенилциклопропан-1-карбоксилна киселина. Диастереомерите може да се разделят чрез хроматография върху силикагел при градиент 10-30% метанол/хлороформ/амониев хидроксид; ЕСЙ-МС 271(МН)⁺ за двата диастереомера.

Пример 15 и 16

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид)

Получават се свободни бази по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и транс-2-фенил-

Пример 20

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-аминофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 9, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-E-3-(4-нитрофенил)пропенамид; ЕСЙ-МС 272 (МН)⁺.

Пример 21

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-формамидофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 18, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-E-3-(4-аминофенил)пропенамид; ЕСЙ-МС 300 (МН)⁺.

Пример 22

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(Z-3-метил-3-фенилпропенамид)

(A) Z-3-Метил-3-фенилпропинова киселина

Меден йодид (I) (1.1 g, 0.006 moles) се суспендира в безводен етер (20 ml) и получената суспензия се оставя при температура под -10°C и бъркане в отсъствие на светлина по време на прибавяне бавно на капки на разтвор на търговски 1.0 М метил литий (6 ml). Бялата суспензия се бърка при -10°C 30 минути, докато се разтвори твърдият продукт. 3-Фенилпропинова киселина (0.44 g, 0.003 moles) се прибавя на три порции при -60°C. Реакционната смес бърка 90 минути при -10°C, след което се изсипва в разредена водна солна киселина. Прибавя се хлороформ, получената емулсия се филтрува през кизелгур и фазите се отделят. Водният слой се екстрахира още три пъти с хлороформ. Органичните слоеве се обединяват, сушат с магнезиев сулфат и концентрират. Суровият продукт се суши при висок вакуум и се използва без следващо пречистване.

(B) (R)-N-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(Z-3-метил-3-фенилпропенамид)

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (*R*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *Z*-3-метил-3-фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 271 (МН)⁺.

Пример 23

(*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-*N*-метиламинофенил)пропенамид]

Прибавя се натрий (0.1 g, 0.0043 moles) на две порции към сух метанол (2 ml) при бъркане и температура 0°C под азот. След 20 минути се прибавя (*R*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-аминофенил)пропенамид] (0.27 g, 0.001 moles) в метанол, след което и параформалдехид (0.18 g, 0.006 moles) и полученият разтвор се бърка при стайна температура една нощ. Реакционната смес се нагрява 4 часа при 50°C, добавя се натриев борхидрид (0.10 g, 0.0028 moles) и разтворът се нагрява 2 часа на обратен хладник. Реакционната смес се охлажда и се добавя воден разтвор на калиев хидроксид (1М. 0.8 ml). След бъркане на получената смес 1 час при стайна температура, разтворът се концентрира под вакуум и остатъкът се разпределя между вода и хлороформ. Водният слой се екстрахира още три пъти с хлороформ. Органичните слоеве се обединяват, сушат с магнезиев сулфат и концентрират под вакуум. Продуктът се пречиства първо чрез екстракция с твърда фаза върху силикагел и градиент 10-40% наситен с амоняк метанол/хлороформ и след това с ВЕТХ с обърната фаза и колона Waters Bondapack[®] C18 като се използва градиентно елуиране с 10-60% ацетонитрил и 0.1 % воден разтвор на трифлуороцетна киселина. Свободната база се възстановява чрез неутрализиране и екстракция, получават се 45 mg жълт прах; ЕСЙ-МС 286 (МН)⁺.

Пример 24

(*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-*N,N*-диметиламинофенил)пропенамид]

Смесват се натриев цианоборохидрид (0.19 g, 0.003 moles) и безводен цинков хлорид (0.21 g, 0.0015 moles) в безводен метанол. Сместа се бърка 5 минути и се прибавя (*R*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-аминофенил)пропенамид] (0.27 g, 0.001 moles), разтворен в метанол (3 ml), след което и параформалдехид (0.18 g, 0.006 moles). Полученият разтвор се бърка при стайна температура една нощ. Реакционната смес се бърка при стайна температура една нощ. Метанолът се концентрира под вакуум и към остатъка се добавя 1М натриев хидроксид (20 ml). Водният слой се екстрахира три пъти с хлороформ, трите слоя се обединяват, сушат с магнезиев сулфат и изпаряват под вакуум. Продуктът се пречиства първо чрез екстракция върху твърда фаза силикагел и градиентно елуиране с 10-60% ацетонитрил и 0.1% воден разтвор на трифлуорооцетна киселина. Свободната база се възстановява чрез неутрализиране и екстракция, получават се 12 mg жълт прах; ЕСЙ-МС 300 (МН)⁺.

Пример 25

(*R*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-фенилпропенамид)

(A) *Z*-3-Фенилпропенова киселина

Никелов (II) ацетат тетрахидрат (0.16 g, 0.00063 moles) се разтваря в етанол (6.3 ml) и се оставя във водородна атмосфера. Зеленият разтвор се бърка енергично, докато се прибавя натриев борохидрид (0.024 g, 0.00063 moles) в етанол (0.63 ml). Към тъмночервения разтвор се прибавя етилендиамин (0.42 ml, 0.0063 moles), след което и 3-фенилпропинова киселина (0.73 g, 0.005 moles). Реакционната смес се бърка във водородна атмосфера 5 часа. Водородът се замества с азот и суспензията се филтрува през кизелгур, за да се отстрани катализаторът. Филтратът се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в хлороформ и вода, прибавя се концентрирана солна киселина за подкиселяване на водния слой. Слоевете се разделят и киселият слой се екстрахира още два

пъти с хлороформ. Органичните слоеве се обединяват и концентрират. Продуктът се пречиства с BETX с обърната фаза и Waters Bondapack® C18 колона и градиент на елуента 10-40% ацетонитрил и 0.25% водна трифлуорооцетна киселина и се получава бял твърд продукт (0.51 g).

(B) (R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(Z-3-фенилпропенамид)

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и Z-3-фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 257(MH)⁺.

Пример 26

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-3-метил-3-фенилпропенамид)

(A) E-3-Метил-3-фенилпропенова киселина

Комплекс меден (I) бромид (1.72 g, 0.12 moles) и литиев бромид (1.0 g, 0.012 moles) се получава в безводен тетраhydroфуран и се охлажда при -50°C. На капки се прибавя търговски метилмагнезиев бромид (3.0 M в етер; 4 ml). Суспензията се бърка при -50°C 15 минути. Прибавя се 3-фенилпропинова киселина (0.44 g, 0.003 moles) на три порции. Сместа се бърка при -50°C 15 минути и след това се затопля до 30°C на топла водна баня. Бърка се 1 час и реакционната смес се изсипва в наситен воден разтвор на амониев хлорид. Разтворът се подкиселява като бавно се прибавя концентрирана солна киселина, след което се екстрахира четири пъти с хлороформ. Органичните слоеве се обединяват, сушат с магнезиев сулфат и концентрират под вакуум. Продуктът се пречиства чрез BETX с обърната фаза и Waters Bondapack® C18 колона и градиент на елуента 20-60% ацетонитрил и 0.25% водна трифлуорооцетна киселина. Получава се безцветен твърд продукт (0.14 g).

(B) (R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-3-метил-3-фенилпропенамид)

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-метил-3-

фенилпропенова киселина, като се получава светло червеникавокафяв твърд продукт; ЕСЙ-МС 271(МН)⁺.

Пример 27

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-2,3-дифенилпропенамид)

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-2,3-дифенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 333 (МН)⁺.

Пример 28

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-метоксифенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-метокси)фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 287 (МН)⁺.

Пример 29

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-2-метил-3-фенилпропенамид)

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-2-метил-3-фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 271 (МН)⁺.

Пример 30

(S)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(E-2-метил-3-фенилпропенамид)

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-2-метил-3-фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 271 (МН)⁺.

Пример 31

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-(2-метилфенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-метилфенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 271 (МН)⁺.

Пример 32

(S)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-(2-метилфенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-метилфенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 271 (МН)⁺.

Пример 33

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-(2-метоксифенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от рацемичен 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-метоксифенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 287 (МН)⁺.

Пример 34

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-метоксифенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(3-метоксифенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смеси наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 287 (МН)⁺.

Пример 35

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-(4-метоксифенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от рацемичен 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-метоксифенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 287 (МН)⁺.

Пример 36

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-(2-флуорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от рацемичен 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-флуорофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 275 (МН)⁺.

Пример 37

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-флуорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(3-флуорофенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол /хлороформ; ЕСЙ-МС 275(МН)⁺.

Пример 38

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-флуорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-флуорофенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смеси наситен с амоняк метанол /хлороформ; ЕСЙ-МС 275(МН)⁺.

Пример 39

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-хлорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-хлорофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 291 и 293 (МН)⁺.

Пример 40

(S)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-хлорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-хлорофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 291 и 293 (МН)⁺.

Пример 41

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-хлорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от *(R)*-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(3-хлорофенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 291, 293 (МН)⁺.

Пример 42

(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-хлорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от *(R)*-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(4-хлорофенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 291, 293 (МН)⁺.

Пример 43

(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3,4-дихлорофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от *(R)*-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(3,4-дихлорофенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 325, 327, 329 (МН)⁺.

Пример 44

(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-бромофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от *(R)*-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(3-бромофенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 335, 337 (МН)⁺.

Пример 45

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-бромофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-бромофенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 335, 337 (МН)⁺.

Пример 46

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-йодофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от рацемичен 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(3-йодофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 357(МН)⁺.

Пример 47

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-йодофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от рацемичен 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-йодофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 357 (МН)⁺.

Пример 48

(RS)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-трифлуорометилфенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от рацемичен 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-флуорофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 325(МН)⁺.

Пример 49

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-трифлуорометилфенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(3-

трифлуорометилфенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 271 (МН)⁺.

Пример 50

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-фурил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-фурил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 247(МН)⁺.

Пример 51

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-фурил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(3-фурил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 247(МН)⁺.

Пример 52

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-пиридил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-пиридил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 258 (МН)⁺.

Пример 53

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-пиридил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(3-пиридил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смеси наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 258(МН)⁺.

Пример 54

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-пиридил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-пиридил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ. Продуктът се разтваря в метанол, добавя се излишък от HCl (1M в етер). Прекристализира се из метанол/*трет*-бутилметилетер. Разтворът се изпарява и се получава дихидрохлоридна сол на основното съединение като безцветен твърд продукт; ЕСЙ-МС 258 (МН)⁺.

Пример 55

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-тиенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(2-тиенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 263 (МН)⁺.

Пример 56

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(3-тиенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(3-тиенил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез ВЕТХ с обърната

фаза и колона Waters Bondapack® C18, като се използва градиент ацетонитрил и 0.1% водна трифлуорооцетна киселина като елуент. Изпарява се разтворителят от фракциите, съдържащи продукта, след което продуктът се разтваря във водна солна киселина, изпарява се и отново се получава хидрохлоридна сол на основното съединение като безцветен твърд продукт; ЕСЙ-МС 282(МН)⁺.

Пример 57

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(5-нитро-2-фурил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смеси наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 293 (МН)⁺.

Пример 58

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 288 (МН)⁺.

Пример 59

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 274(МН)⁺.

Пример 60

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-имидазолил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-имидазолил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ; ЕСЙ-МС 247 (МН)⁺.

Пример 61

N-(ендо-8-аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(E-3-фенилпропенамид)

Смес 3 α -аминотропан дихидрохлорид (3.6 g), E-3-фенилпропенова киселина (2.5 g), 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-етил-карбодиимид хидрохлорид (3.2 g) и триетиламин (12 ml) в N,N-диметилформамид (30 ml) се бърка при стайна температура една нощ. Разтворът се изпарява и остатъкът се разпределя между воден разтвор на натриев хидроксид и хлороформ. Разтворът се изпарява и остатъкът се пречиства чрез ВЕТХ с обърната фаза и колона Waters Bondapack® C18, като се използва градиентно елуиране с ацетонитрил и 0.1% водна трифлуорооцетна киселина. Хидрохлоридната сол се получава след изпаряване на фракциите, съдържащи продукта. Остатъкът се разтваря в метанол, прибавя се излишък разтвор на HCl (1M в диетилов етер) и се изпарява. След сушене под вакуум хидрохлоридната сол на основното съединение се получава като безцветен твърд продукт (236 mg); ЕСЙ-МС 307 (МН)⁺.

Пример 62

N-(екзо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(E-3-фенилпропенамид)

Смес 3 β -аминотропан дихидрохлорид (1.83 g), E-3-фенилпропенова киселина (1.57 mg), 1-хидроксibenзотриазол хидрат (1.16 g), O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурониев тетрафлуороборат (2.76 g) и N,N-

диизопропилетиламин (6.0 ml) в *N,N*-диметилформаид (15 ml) се бърка при стайна температура една нощ. Разтворът се изпарява и остатъкът се разпределя между воден разтвор на натриев хидроксид и хлороформ. Разтворът се изпарява и остатъкът се пречиства чрез BETX с обърната фаза и колона Waters Bondapak® C18, като се използва градиентно елуиране с ацетонитрил и 0.1% водна трифлуорооцетна киселина. Хидрохлоридната сол се получава като се изпаряват фракциите, съдържащи продукта. Остатъкът се разтваря в метанол, прибавя се излишък разтвор на HCl (1M в диетилов етер) и се изпарява. След сушене под вакуум дихидрохлоридната сол на основното съединение се получава като безцветен твърд продукт (243 mg); ЕСЙ-МС 307 (МН)⁺.

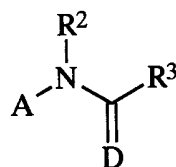
Пример 63

(*S*)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенаид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (*S*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и *E*-3-(2-фурил)пропенова киселина; съединението се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва елуент смес наситен с амоняк метанол/хлороформ, след което се прекристализира из етилацетат/хексан; ЕСЙ-МС 274(МН)⁺.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

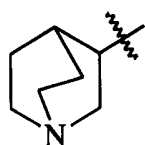
1. Използване на съединение с обща формула I



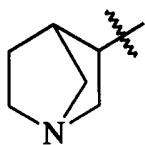
I

където:

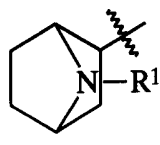
A представлява:



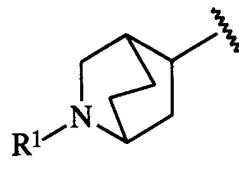
II



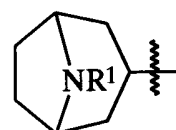
III



IV



V



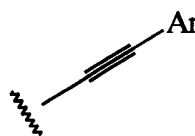
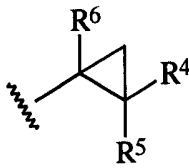
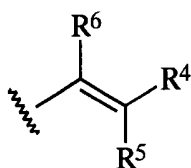
VI

D е кислород или сяра;

R¹ е водород или метил;

R² е водород или C₁₋₄алкил;

R³ представлява:



R⁴, R⁵ и R⁶ са независимо водород, халоген, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, -COOR⁷, -CN, -CF₃ или Ar, при условие поне един от R⁴ и R⁵ да е Ar;

Ar е 5- или 6-членен ароматен или хетероароматен пръстен, съдържащ нула до три азотни атома, нула или един кислороден атом, и нула или един серен атом, или 8-, 9- или 10-членна кондензирана ароматна или хетероароматна

циклена система, съдържаща нула до четири азотни атома, нула до един кислороден атом и нула до един серен атом, които евентуално са заместени с един или повече заместители, избрани от следните: водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, арил, хетероарил, $-COOR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-OR^{10}$;

R^8 , R^9 и R^{10} независимо са водород, C_{1-4} алкил, арил, хетероарил, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NHR^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-SO_2R^{14}$ или R^8 и R^9 може заедно да са $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$, където Q е O , S , NR^{15} или връзка:

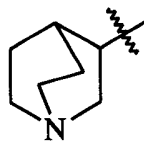
j е 2 до 4;

k е 0 до 2;

R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} са независимо C_{1-4} алкил, арил или хетероарил; или техен енантиомер и фармацевтично приемливи соли за получаване на медикамент за лечение или профилактика на психични смущения или смущения, свързани с увреждане на интелекта.

2. Използване съгласно претенция 1, където:

A представлява:

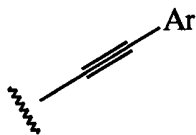


II

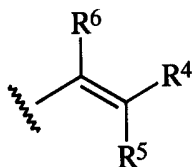
3. Използване съгласно претенция 1 или претенция 2, където D представлява кислород.

4. Използване съгласно всяка една претенции 1 до 3, където R^2 представлява водород.

5. Използване съгласно всяка една претенции 1 до 4, където R^3 представлява



6. Използване съгласно всяка една претенции 1 до 4, където R^3 представлява



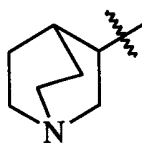
R^4 е Ar;

R^5 е водород или C_{1-4} алкил; и

R^6 е водород или халоген.

7. Използване съгласно претенция 1, където:

A представлява



II

D е кислород;

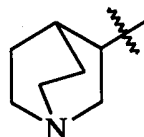
R^2 е водород; и

R^3 представлява:



- 8 Използване съгласно претенция 1, където съединение с формула I е съединение, където:

A представлява

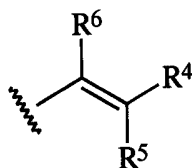


II

D е кислород;

R² е водород;

R³ представлява:



R⁴ представлява Ar;

R⁵ е водород или C₁₋₄алкил; и

R⁶ е водород или халоген.

9. Използване съгласно всяка претенция 1 до 8, където Ar е 5- или 6-членен ароматен или хетероароматен пръстен, съдържащ нула до три азотни атома, нула или един кислороден атом, и нула или един серен атом или 8-, 9- или 10-членна кондензирана ароматна или хетероароматна циклена система, съдържаща нула до четири азотни атома, нула до един кислороден атом, и нула до един серен атом, които евентуално са заместени с един или повече заместители, избрани от следните: водород, халоген, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, арил, хетероарил, -COOR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁹, -CF₃ и -OR¹⁰.

10. Използване съгласно претенция 1, където съединението е:

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(3-фенилпропинамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропинамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-аминофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-3-(2-метоксифенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-*N*-метил-(*E*-3-фенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-*N*-метил-(*E*-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-2-флуоро-3-фенилпропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-формамидофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-нитрофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-аминофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-формамидофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-(3-метил-3-фенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-*N*-метиламинофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-*N,N*-диметиламинофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-фенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-метил-3-фенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2,3-дифенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-метоксифенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2-метил-3-фенилпропенамид);

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-метилфенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-метоксифенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-флуорофенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-флуорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-(2-хлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-хлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-хлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3,4-дихлорофенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-бромфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-бромфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-йодо фенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-йодо фенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-трифлуорометилфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-тиенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-тиенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-имидазолил)пропенамид];
N-(ендо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
N-(екзо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
 или енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

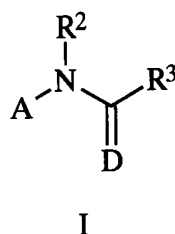
11. Използване съгласно претенция 1, където съединението е:

- (R)*-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фен илпропенамид);
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фен илпропенамид);
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(3-фенилпропенамид);
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(3-фенилпропинамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2- нитрофенил)пропенамид];
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-нитрофенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-аминофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2- аминофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-3-(2- метоксифенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-*N*-метил-(*E*-3-фенилпропенамид);
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-2-фенилциклопропан-1- карбоксамида];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-2-фенилциклопропан-1- карбоксамида];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*Z*-2-флуоро-3-фенилпропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2- формамидофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- нитрофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- аминофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- формамидофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-метил-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-(4- *N*-метиламинофенил) пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-(4- *N,N*-диметиламинофенил)
пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*Z*-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-3-метил-3-фенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2,3-дифенилпропенамид);
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4- метоксифенил)пропенамид];

- (R)*-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)(*E*-2-метил-3-фенилпропенамид);
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-2-метилфенил]пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-метилфенил)пропенамид];
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-метилфенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-метоксифенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-метоксифенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-метоксифенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-флуорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-флуорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-флуорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-(2-хлорофенил)пропенамид];
(S)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-(2-хлорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-хлорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-хлорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3,4-дихлорофенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-бромфенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-бромфенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-йодофенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-йодофенил)пропенамид];
(RS)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-трифлуорометилфенил)
пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)
пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-пиридил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-пиридил)пропенамид];

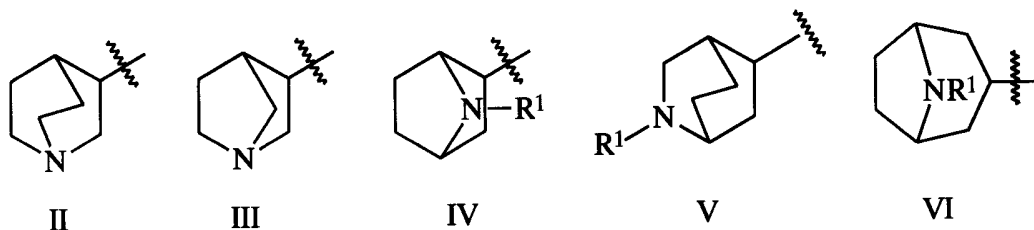
(R) - N -(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E -3-(4-пиридил)пропенамид];
 (R) - N -(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E -3-(2-тиенил)пропенамид];
 (R) - N -(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E -3-(3-тиенил)пропенамид];
 (R) - N -(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E -3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];
 (R) - N -(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E -3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];
 (R) - N -(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E -3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид];
 (R) - N -(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E -3-(4-имидазолил)пропенамид];
 N -(ендо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(E -3-фенилпропенамид);
 N -(екзо-8-Аза-8-метилбицикло[3.2.1]окт-3-ил)(E -3-фенилпропенамид)
 или енатиомер или фармацевтично приемливи соли.

12. Съединение с обща формула I:



където:

A представлява:

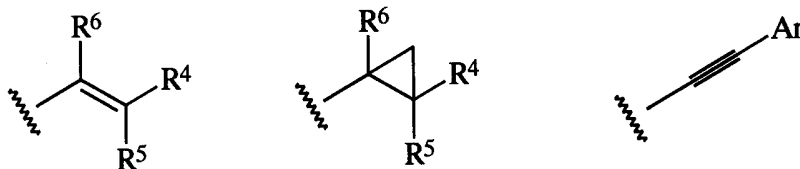


D е кислород или сяра;

R^1 е водород или метил;

R^2 е водород или C_{1-4} алкил;

R^3 представлява:



R^4 , R^5 и R^6 са независимо водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, $-COOR^7$, $-CN$, $-CF_3$ или Ar , при условие поне един от R^4 и R^5 да е Ar ;

Ar е 5- или 6-членен ароматен или хетероароматен пръстен, съдържащ нула до три азотни атома, нула или един кислороден атом, и нула или един серен атом, или 8-, 9- или 10-членна кондензирана ароматна или хетероароматна циклена система, съдържаща нула до четири азотни атома, нула до един кислороден атом, и нула до един серен атом, които евентуално са заместени с един или повече заместители, избрани от следните: водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, арил, хетероарил, $-COOR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-OR^{10}$;

R^8 , R^9 и R^{10} са независимо водород, C_{1-4} алкил, арил, хетероарил, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NHR^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-SO_2R^{14}$ или R^8 и R^9 може заедно да са $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$, където Q е O , S , NR^{15} или връзка:

j е 2 до 4;

k е 0 до 2;

R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} са независимо C_{1-4} алкил, арил или хетероарил; или енантиомер и фармацевтично приемливи соли, при допълнителното условие Ar да не е 2-, 3-, 4-пиридил, незаместен фенил или фенил заместен с един или повече заместители, избрани от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, халоген, фенокси, хидрокси, $OCOR^{11}$, NH_2 , $NHCOR^{11}$ и нитро, където:

A е

циклопрапан-1-карбоксилна киселина. Диастереомерите може да се разделят чрез хроматография върху силикагел при градиент 10-30% метанол/хлороформ/амониев хидроксид; ЕСЙ-МС 271(МН)⁺ за двата диастереомера.

Пример 17

(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[Z-2-флуоро-3-фенил]пропенамид]

Получават се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и Z-2-флуоро-3-фенилпропенова киселина; ЕСЙ-МС 275(МН)⁺.

Пример 18

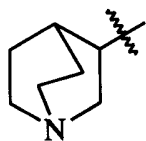
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(²⁻формамидофенил)пропенамид]

Смесват се мравчена киселина (98%, 2.9 ml) и оцетен анхидрид (1.0 ml) в инертна атмосфера при охлаждане с водна баня. Прибавя се (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(2-аминофенил)пропенамид] (0.16 g, 0.00059 moles) и реакционната смес се бърка три дни при стайна температура. Разтворът се изсипва в наситен разтвор на натриев карбонат и се добавя още твърд карбонат до получаване на базичен разтвор. Водният слой се екстрахира четири пъти с хлороформ. Органичните екстракти се обединяват, сушат с магнезиев сулфат и концентрират под вакуум. Продуктът се прехвърля с хлороформ, промива и последният се отстранява като се добавят две части етер. Белият твърд продукт се суши при стайна температура и висок вакуум, получават се 64 mg; ЕСЙ-МС 300(МН)⁺.

Пример 19

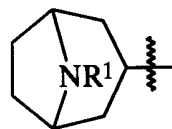
(R)-N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[E-3-(4-нитрофенил)пропенамид]

Получава се свободна база по метод, аналогичен на описания в Пример 1, от (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламин дихидрохлорид и E-3-(4-нитрофенил)пропенова киселина; ЕСЙ-МС 302 (МН)⁺.



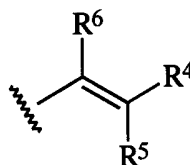
II

или



VI

R^3 представлява:



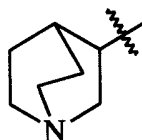
D е кислород;

R е метил;

R^2 и R^5 и двата са водород;

R^6 е всеки от следните водород, C_{1-4} алкил, фенил или циано.

13. Съединение съгласно претенция 12, където A представлява:



II

или енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

14. Съединение съгласно претенция 13, където R^6 представлява 2-фурил; 3-фурил; 2-тиенил; 3-тиенил; или енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

15. Съединение съгласно претенция 12, където съединението е:

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)пропенамид];

N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-тиенил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-тиенил)пропенамид];
N-(1-Аза-3-цианобицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];
N-(1-Аза-3-метилбицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид];
N-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-имидазолил)пропенамид];
 или енантиомер и фармацевтично приемливи соли.

15. Съединение съгласно претенция 12, където съединението е:

(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-трифлуорометилфенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-фурил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-фурил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(2-тиенил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(3-тиенил)пропенамид];
N-(1-Аза-3-цианобицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];
N-(1-Аза-3-метилбицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-фенилпропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-нитро-2-фурил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-метокси-3-пиридил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(5-хидрокси-3-пиридил)пропенамид];
(R)-*N*-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)[*E*-3-(4-имидазолил)пропенамид].
 или енантиомер или фармацевтично приемливи соли.

17. Съединение съгласно всяка претенция от 12 до 16 за използване в терапията.
18. Използване на съединение, както е дефинирано във всяка една от претенции 12 до 16 за производството на медикамент за лечение или профилактика на психични смущения или смущения, свързани с влошаване на интелекта.
19. Използване на съединение, както е дефинирано във всяка една от претенции 12 до 16, за производство на медикамент за лечение или профилактика на заболявания на човек или състояния, при които е полезно активиране на $\alpha 7$ никотин ацетилхолин рецептора.
20. Използване на съединение, както е дефинирано във всяка една от претенции 12 до 16, за производство на медикамент за лечение или профилактика на Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет, хиперактивно смущение при дефицит на внимание, безпокойство, шизофрения, мания или маниакална депресия, Lewy Body деменция, Паркинсонова болест, болест на Хънтингтон, синдром на Турет, невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис, пътуване със самолет, спиране на пушене, пристрастяване към никотин, включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин, болка или язвен колит.
21. Използване съгласно претенция 20, където състояните или смущението е Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит

на внимание, загуба на памет, хиперактивно смущение при дефицит на внимание.

22. Използване съгласно претения 20, където смущението е безпокойство, шизофрения, мания или маниакална депресия.
23. Използване съгласно претения 20, където смущението е Паркинсонова болест, болест на Хънтингтон, синдром на Турет, невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис.
24. Използване съгласно претения 20, където състоянието или смущението е пътуване със самолет, пристрастяване към никотин, включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин, болка или язвен колит.
25. Използване съгласно претения 20, където състоянието или смущението е Алцхаймерова болест.
26. Фармацевтичен състав, включващ съединение , както е дефинирано във всяка една претенция от 12 до 16, характеризиращ се с това, че е смес с инертен фармацевтично приемлив разредител или носител.
27. Фармацевтичен състав съгласно претенция 26, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на психични смущения или смущения, свързани с влошаване на интелекта.

28. Фармацевтичен състав съгласно претенция 26, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на заболявания на хора или състояния, при които е полезно активиране на $\alpha 7$ никотин рецептора.
29. Фармацевтичен състав съгласно претенция 26, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет, хиперактивно смущение при дефицит на внимание, безпокойство, шизофрения, мания или маниакална депресия, Lewy Body деменция, Паркинсонова болест, болест на Хънтингтон, синдром на Турет, невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис, пътуване със самолет, спиране на пушене, пристрастяване към никотин, включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин, болка или язвен колит.
30. Фармацевтичен състав съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет, Lewy Body деменция или хиперактивно смущение при дефицит на внимание.
31. Фармацевтичен състав съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на безпокойство, шизофрения или мания, или маниакална депресия.
32. Фармацевтичен състав съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на Паркинсонова болест, болест

на Хънтингтон, синдром на Турет или невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис.

33. Фармацевтичен състав съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика при пътуване със самолет, спиране на пушене, пристрастяване към никотин, включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин, болка или язвен колит.
34. Фармацевтичен състав съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на Алцхаймерова болест.
35. Метод за лечение или профилактика на психични смущения или смущения, свързани с влошаване на интелекта, характеризиращ се с това, че включва използване на терапевтично ефективно количество съединение, както е дефинирано във всяка една от претенции 12 до 16.
36. Метод за лечение или профилактика на заболявания на хора или състояния, при които е полезно активиране на $\alpha 7$ никотин рецептора, характеризиращ се с това, че включва терапевтично ефективно количество съединение, както е дефинирано във всяка една от претенции 12 до 16.
37. Метод съгласно претенция 35 или претенция 36, характеризиращ се с това, че смущението е Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет, хиперактивно смущение при дефицит на внимание, безпокойство, шизофрения, мания или маниакална депресия, Lewy Body деменция, Паркинсонова болест, болест на Хънтингтон, синдром на Турет, невродегенеративни смущения, при

които има загуба на холинергичен синапсис, пътуване със самолет, спиране на пушене, пристрастяване към никотин, включително в резултат на излагане на продукти, съдържащи никотин, болка или язвен колит.

38. Метод съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че смущението е Алцхаймерова болест, дефицит при учение, дефицит на познание, дефицит на внимание, загуба на памет, Lewy Body деменция или хиперактивно смущение при дефицита на внимание.
39. Метод съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че смущението е Паркинсонова болест, болест на Хънтингтон, синдром на Турет или невродегенеративни смущения, при които има загуба на холинергичен синапсис.
40. Метод съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че смущението е безпокойство, шизофрения, мания или маниакална депресия.
41. Метод съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че смущението е пътуване със самолет, пристрастяване към никотин, болка и язвен колит.
42. Метод съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че смущението е Алцхаймерова болест.