



(12) PATENT

(19) NO

(11) 332757

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 453/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20054052	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.02.20 PCT/US2004/05044
(22)	Inng.dag	2005.08.31	(85)	Videreføringsdag	2005.08.31
(24)	Løpedag	2004.02.20	(30)	Prioritet	2003.02.21, US, 372642
(41)	Alm.tilgj	2005.10.21			
(45)	Meddelt	2013.01.07			
(73)	Innehaver	Targacept Inc, 200 East First Street, Suite 300, US-NC27102 WINSTON-SALEM, USA			
(72)	Oppfinner	Craig H Miller, 1564 Sharon Road, US-NC27103 WINSTON-SALEM, USA Anatoly A Mazurov, 3704 Timberoak Drive, US-NC27410 GREENSBORO, USA Jozef Klucik, 9071 Chancerwood Drive, US-NC27045 RURAL HALL, USA Lan Miao, 226 Ferry Road, US-NC27006 ADVANCE, USA Angela S Seamans, 5211 Cotton Mill Lane, US-NC27282 JAMESTOWN, USA Teresa Youngpeter Phillips, 1230 Tarrant Road, US-NC27409 GREENSBORO, USA Jeffrey Daniel Schmitt, 5619 Pineview Drive, US-NC27409 WINSTON-SALEM, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	3-substituerte 2(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner, farmasøytiske preparater omfattende slike, slike forbindelser for anvendelse som medikament samt slike forbindelser for behandling av sykdom.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0034276 A1 WO 9112254 A1			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse omhandler 3-substituerte-2-(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner, fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene og fremgangsmåter for behandling ved anvendelse av forbindelsene. Azabicykloalkanene er generelt azabicykloheptaner, azabicyklooktaner eller azabicyklononaner. Arylgruppen i arylalkylgruppen er en 5- eller 6-leddet ring heteroaromat, fortrinnsvis 3-pyridinyl og 5-pyrimidinylgrupper og alkylgruppen er typisk en C1-4 alkyl. Substituenten i 3-stilling av 1-azabicykloalkanet er en karbonylgruppeholdig gruppe, så som et amid, karbamat, urinstoff, tioamid, tiokarbamat, tiourinstoff eller lignende funksjonalitet. Forbindelsene viser aktivitet ved nikotiniske acetylkolinreseptorer (nAChR-er), spesielt $\alpha 7$ nAChR undertypen og er anvendelige mot modulering av neurotransmisjon og frigjøringen av ligander involvert i neurotransmisjon. Fremgangsmåter for forhindring eller behandling av tilstander og lidelser, inkludert sentralnervesystem (CNS) lidelser, som er karakterisert ved en endring i normal neurotransmisjon, er også beskrevet. Også beskrevet er fremgangsmåter for behandling av inflammasjon, autoimmune lidelser, smerte og overskudd av neovaskularisering, så som den forbundet med tumorvekst.

Foreliggende søknad er en "continuation in part" av U.S.S.N. 10/162.129, innlevert 4. juni, 2002, som er en "continuation" av U.S.S.N. 09/210.113, innlevert 11. desember, 1998, nå U.S. Patent nr. 6.432.975.

Oppfinnelsens felt

Foreliggende oppfinnelse omhandler 3-substituerte 2(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner, farmasøytiske preparater omfattende slike, slike forbindelser for anvendelse som medikament samt slike forbindelser for behandling av sykdom.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Nikotin er foreslått å ha flere farmakologiske effekter. Se for eksempel Pullan et al., *N. Engl. J. Med.* **330**:811 (1994). Visse av de effektene kan være relatert til effekter etter neurotransmitterfrigjøring. Se for eksempel Sjak-shie et al., *Brain Res.* **624**:295 (1993), hvor nevrobeskyttende effekter av nikotin er foreslått. Frigjøring av acetylkolin og dopamin ved nevroner, etter administrering av nikotin, er rapportert av Rowell et al., *J. Neurochem.* **43**:1593 (1984); Rapier et al., *J. Neurochem.* **50**:1123 (1988); Sandor et al., *Brain Res.* **567**:313 (1991) og Vizi, *Br. J. Pharmacol.* **47**:765 (1973). Frigjøring av norepinefrin ved nevroner, etter administrering av nikotin, er rapportert av Hall et al., *Biochem. Pharmacol.* **21**:1829 (1972). Frigjøring av serotonin ved nevroner, etter administrering av nikotin, er rapportert av Hery et al., *Arch. Int. pharmacodyn. Ther.* **296**:91 (1977). Frigjøring av glutamat ved nevroner, etter administrering av nikotin, er rapportert av Toth et al., *Neurochem Res.* **17**:265 (1992). Bekreftende rapporter og ytterligere nyere undersøkelser har inkludert moduleringen, i sentralnervesystemet (CNS), av glutamat, nitrogenoksid, GABA, takykininer, cytokiner og peptider (gjennomgått i Brioni et al., *Adv. Pharmacol.* **37**:153 (1997)). I tillegg, er det rapportert at nikotin forsterker den farmakologiske adferd av visse farmasøytiske preparater anvendt for behandling av visse lidelser. Se for eksempel Sanberg et al., *Pharmacol. Biochem. & Behavior* **46**:303 (1993); Harsing et al., *J. Neurochem.* **59**:48 (1993) og Hughes, *Proceedings from Intl. Symp. Nic.* S40 (1994). Videre, er forskjellige andre fordelaktige farmakologiske effekter av nikotin foreslått. Se for eksempel Decina et al., *Biol. Psychiatry* **28**:502 (1990); Wagner et al., *Pharmacopsychiatry* **21**:301 (1988); Pomerleau et al., *Addictive Behaviors* **9**:265 (1984); Onaivi et al., *Life Sci.*

54(3):193 (1994); Tripathi et al., *JPET* **221:91**(1982) og Hamon, *Trends in Pharmacol. Res.***15:36** (1994).

Forskjellige forbindelser som mål-nAChR-er er rapportert som å være anvendelige for behandling av en rekke tilstander og lidelser. Se for eksempel Williams et al., *DN&P* **7(4):205** (1994); Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1):1** (1995); Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1):79** (1996); Bencherif et al., *JPET* **279:1413** (1996); Lippiello et al., *JPET* **279:1422** (1996); Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291:390** (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91:1447** (1999); Lavand'homme og Eisenbach, *Anesthesiology* **91:1455** (1999); Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28): 4169** (1997); Bannon et al., *Science* **279: 77** (1998); PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682 og U.S. Patent nr. 5,583,140 til Bencherif et al., 5,597,919 til Dull et al., 5,604,231 til Smith et al. og 5,852,041 til Cosford et al. Nikotiniske forbindelser er angitt som å være spesielt anvendelige for behandling av en rekke CNS-lidelser. Faktisk, er en rekke forbindelser rapportert å ha terapeutisk egenskaper. Se for eksempel Bencherif og Schmitt, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1(4): 349** (2002), Levin og Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1(4): 423** (2002), O'Neill et al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1(4): 399** (2002), U.S. Patent nr. 5.1871.166 til Kikuchi et al., 5.672.601 til Cignarella, PCT WO 99/21834 og PCT WO 97/40049, UK Patentsøknad GB 2295387 og europeisk patentsøknad 297,858.

CNS-lidelser er en type nevrologisk lidelse. CNS-lidelser kan være medikament induert; kan tilskrives genetisk predisponering, infeksjon eller traume; eller kan være av ukjent etiologi. CNS-lidelser omfatter nevropsykiatriske lidelser, nevrologiske sykdommer og mentale sykdommer og omfatter nevrodegenerative sykdommer, adferdsmessige lidelser, kognitive lidelser og kognitive affektive lidelser. Det er mange CNS-lidelser hvis kliniske manifestasjoner blir tilskrevet til CNS dysfunksjon (dvs. lidelser som er et resultat av ugunstige nivåer av neurotransmitterfrigjøring, ugunstige egenskaper av neurotransmitterreseptorer og/eller ugunstig vekselvirkning mellom neurotransmittere og neurotransmitterreseptorer). Mange CNS-lidelser kan tilskrives en mangel på kolin, dopamin, norepinefrin og/eller serotonin. Relativt vanlige CNS-lidelser omfatter pre-senil demens (tidliginntreden Alzheimers sykdom), senil demens (demens av Alzheimers typen), mikro-infarkt demens, AIDS-relatert demens, Creutzfeld-Jakob sykdom, Picks syk-

dom, Parkinsonisme inkludert Parkinsons sykdom, Lewy-legeme demens, progressiv supranukleær lammelse, Huntingtons chorea, tardiv dyskinesi, hyperkinesi, mani, oppmerksomhetssvikt lidelse, angst, dysleksi, schizofreni, depresjon, obsessive tvangslidelser og Tourettes syndrom.

nAChR-ene som er karakteristiske for CNS-et er vist å forekomme i mange undertyper, den mest vanlige av dem er $\alpha 4\beta 2$ og $\alpha 7$ undertypene. Se for eksempel Schmitt, *Current Med. Chem.* **7**: 749 (2000). Ligander som vekselvirker med $\alpha 7$ nAChR undertypen er foreslått å være anvendelige ved behandlingen av schizofreni. Det er et redusert antall hippocampale nAChR-er i postmortem hjernevev fra schizofrene pasienter. Det er også forbedret psykologisk effekt hos røkende versus ikke-røkende schizofrene pasienter. Nikotin forbedrer sensoriske transportproblemer (gating deficits) hos dyr og hos schizofrene. Blokkering av $\alpha 7$ nAChR undertypen fremkaller et transportproblem lignende den sett i schizofreni. Se for eksempel Leonard et al., *Schizophrenia Bulletin* **22(3)**: 431 (1996). Biokjemisk, indikerer molekylær og genetisk undersøkelser av sensorisk prosessering, hos pasienter med den P50 auditivt-vekkede potensielle transportproblem, at $\alpha 7$ nAChR undertypen kan fungere i en inhibitorisk nevronalbane. Se for eksempel Freedman et al., *Biological Psychiatry* **38(1)**:22 (1995).

Mer nylig er $\alpha 7$ nAChR-er foreslått å være mediatorer av angiogenese, som beskrevet av Heeschen et al., *J. Clin. Invest.* **100**: 527 (2002). I disse undersøkelser, ble inhibering av $\alpha 7$ undertypen vist for å redusere inflammatorisk angiogenese. $\alpha 7$ nAChR-er er også foreslått som mål for å kontrollere nevrogenese og tumorvekst (Utsugisawa et al., *Molecular Brain Research* **106(1-2)**: 88 (2002) og U.S. Patentsøknad 2002/0016371). Til slutt, er rollen til $\alpha 7$ undertypen i kognisjon (Levin og Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1(4)**: 423 (2002)), nevrobeskyttelse (O'Neill et al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1(4)**: 399 (2002) og Jeyarasasingam et al., *Neuroscience* **109(2)**: 275 (2002)) og nevropatisk smerte (Xiao et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (US)* **99(12)**: 8360 (2002)) nylig anerkjent.

Forskjellige forbindelser er rapportert å vekselvirke med $\alpha 7$ nAChR-er og er foreslått som terapier på den basis. Se for eksempel, PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCT WO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT WO 02/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT

WO 02/17358, Stevens et al., *Psychopharm.* **136**: 320 (1998), Dolle et al., *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **44**: 785 (2001) og Macor et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**: 319 (2001) og referanser deri. Blant disse forbindelser, er et felles strukturelt tema det med det substituerte tertiære bicykliske amin (f.eks. kinuklidin). Lignende substituerte kinuklidinforbindelser har også blitt rapportert å binde ved muskarine reseptorer. Se for eksempel, U.S. Patent nr. 5,712,270 til Sabb og PCT-ene WO 02/00652 og WO 02/051841.

WO 00/34276 og WO 91/12254 beskriver begge azabicycloderivater (kinuklidiner), fremgangsmåter for fremstilling og deres anvendelser for fremstilling av legemidler.

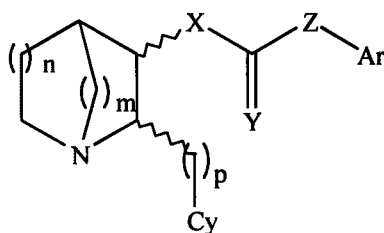
Det ville være ønskelig å tilveiebringe en anvendelig metode for forebyggingen og behandlingen av en tilstand eller lidelse ved administrering av en nikotinisk forbindelse til en pasient mottagelig for eller som lider av en slik tilstand eller lidelse. Det ville være meget fordelaktig å tilveiebringe individer som lider av visse lidelser (f.eks. CNS sykdommer) avbrytning av symptomene på de lidelsene ved administreringen av et farmasøytisk preparat inneholdende en aktiv bestanddel som har nikotinisk farmakologi som har en fordelaktig effekt (f.eks. på virkemåten av CNS-et), men ikke tilveiebringer noen betydelige assosierte bivirkninger. Det ville være svært ønskelig å tilveiebringe et farmasøytisk preparat som inkorporerer en forbindelse som vekselvirker med nAChR-er, så som de som har potensialet til å påvirke virkemåten av CNS-et. Det ville være svært ønskelig at en slik forbindelse, når anvendt i en mengde tilstrekkelig til å påvirke virkemåten av CNS-et, ikke betydelig ville påvirke de nAChR undertypene som har potensialet til å inducere uønskede bivirkninger (f.eks. merkbar aktivitet at kardiovaskulære og skjelettmuskel reseptorseter). I tillegg, ville det være svært ønskelig å tilveiebringe et farmasøytisk preparat som inkorporerer en forbindelse som vekselvirker med nikotiniske reseptorer men ikke muskarine reseptorer, ettersom de sistnevnte er forbundet med bivirkninger, så som hypersalivasjon, svetting, skjelvninger, kardiovaskulære og gastrointestinale forstyrrelser, relatert til funksjonen av det parasym-patiske nervesystem (se Caulfield, *Pharmacol. Ther.* **58**: 319 (1993) og Broadley og Kelly, *Molecules* **6**: 142 (2001)). Videre, ville det være svært ønskelig å tilveiebringe farmasøytiske preparater, som er selektive for $\alpha 7$ nAChR undertypen, for behandlingen av visse tilstander eller lidelser (f.eks. schizofreni, kognitive lidelser og nevropatisk smerte) og for forhindring av vevskade og påskyndelsen av helbre-

delse (dvs. for neurobeskyttelse og kontrollen av angiogenese). Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer slike forbindelser, preparater og metoder.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse omhandler 3-substituerte-2-(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner, farmasøytiske preparater som inkluderer forbindelsene, slike forbindelser for anvendelse som medikament samt slike forbindelser for behandling av sykdom, spesielt sentralnervesystemlidelse, for å behandle smerte, forhindre vevskade, tilveiebringe neurobeskyttelse, kontrollere inflammasjon og/eller kontrollere angiogenese, for å inhibere TNF produksjon ved inflammatorisk respons forbundet med en bakterieinfeksjon eller for å hemme neovaskularisering ved tumorvekst.

Spesielt angår foreliggende oppfinnelse forbindelse med en struktur med formel (I):



(I)

hvor:

m og n individuelt er 1 eller 2,

p er 1, 2, 3 eller 4,

X er oksygen eller NR',

Y er oksygen eller svovel,

Z er NR', en kovalent binding eller en forbindelsesgruppe, A,

A er valgt fra gruppen -CR' R'', -CR' R''- CR'R''-, -CR'= CR'- og -C₂-,
hvor når Z er en kovalent binding eller A, må X være nitrogen,

Ar er en usubstituert eller substituert naftalen, antracen, indolizin, indol, isoindol, benzofuran, benzotiofen, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purin, kinolin, isokinolin, cinnolin, ftalazin, kinazolin, kinoksalin, 1,8-naftyridin, pteridin, karbazol, acridin, fenazin, fenotiazin, fenoksazin eller azulen,

Cy er en usubstituert eller substituert pyridinyl,
de bølgete linjene indikerer at både relativ og absolutt stereokjemi ved de setene er variable (f.eks. *cis* eller *trans*, R eller S),

og substituentene er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, heterocyklyl valgt blant piperidinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, isotiazolidinyl, tiazolidinyl, isoksazolidinyl, oksazolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl og tetrahydrofuranyl, C₃₋₈ cykloalkyl, fenyl, fenyl C₁₋₈ alkyl, halogen (f.eks. F, Cl, Br eller I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')_rC(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''C(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'' og -NR'SO₂R'',

hvor R' og R'' er individuelt hydrogen, lineær eller forgrenet C₁₋₈ alkyl og C₃₋₈ cykloalkyl og

r er et heltall fra 1 til 6

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelsene over er fordelaktige i terapeutiske applikasjoner som krever en selektiv vekselvirkning ved visse nAChR undertyper. Det vil si, forbindelsene modulerer aktiviteten til visse nAChR undertyper, spesielt α7 nAChR undertypen og har ikke merkbar aktivitet mot muskarine reseptorer. Forbindelsene kan administreres i mengder tilstrekkelig til å påvirke virkemåten av sentralnervesystemet (CNS) uten signifikant å påvirke de reseptorundertyper som har potensialet til å fremkalle uønskede bivirkninger (f.eks. uten merkbar aktivitet ved ganglie- og skjelettmuskel nAChR seter og ved muskarine reseptorer). Forbindelsene er derfor anvendelige mot modulerende frigjøring av ligander involvert i neurotransmisjon, uten merkbare bivirkninger.

Forbindelsene kan anvendes som terapeutiske midler for å behandle og/eller forhindre lidelser karakterisert ved en endring i normal neurotransmitterfrigjøring. Eksempler på slike lidelser omfatter visse CNS tilstander og lidelser. Forbindelsene kan gi nevrobeskyttelse, behandle pasienter som er utsatt for kramper, behandle depresjon, autisme og visse neuroendokrine lidelser og hjelpe med å ta hånd om slagpasienter. Forbindelsene er også anvendelige for behandling av hypertensjon, type II diabetes og neoplasi og bevirke vekttap. Siden forbindelsene er selektive for α7 nAChR undertypen, kan de anvendes for å behandle visse til-

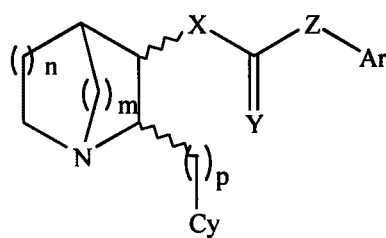
stander eller lidelser (f.eks. schizofreni, kognitive lidelser og nevropatisk smerte), forhindre vevskade og fremskynde helbredelse (dvs. tilveiebringer neurobeskyttelse og kontroll av angiogenese).

De farmasøytiske preparater tilveiebringer terapeutiske fordeler til individer som lider av slike tilstander eller lidelser og som har kliniske manifestasjoner av slike tilstander eller lidelser. Forbindelsene, administrert med de farmasøytiske preparater, kan anvendes i effektive mengder for å (i) vise nikotinisk farmakologi og påvirke relevante nAChR seter (f.eks. virke som farmakologiske agonister ved nikotinske reseptorer) og (ii) modulere neurotransmittersekresjon og således forhindre og undertrykke symptomene forbundet med de sykdommene. I tillegg, har forbindelsene potensialet til å (i) øke antallet nAChR-er i pasientens hjerne, (ii) vise neurobeskyttende effekter og (iii) når anvendt i effektive mengder, ikke forårsake merkbart uheldige bivirkninger (f.eks. signifikante økninger i blodtrykk og hjertetakt, signifikante negative effekter på mave-tarmkanalen og signifikante effekter på skjelettmuskel). De farmasøytiske preparater er antatt å være sikre og effektive når det gjelder forebygging og behandling av forskjellige tilstander eller lidelser.

Foregående og andre aspekter ved foreliggende oppfinnelse er forklart i detalj i den detaljerte beskrivelsen og eksemplene angitt nedenfor.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelse med en struktur med formel (I):



(I)

hvor:

m og n individuelt er 1 eller 2,

p er 1, 2, 3 eller 4,

X er oksygen eller NR',

Y er oksygen eller svovel,

Z er NR', en kovalent binding eller en forbindelsesgruppe, A,

A er valgt fra gruppen -CR' R"-, -CR' R"- CR'R"-, -CR'= CR'- og -C₂-,

hvor når Z er en kovalent binding eller A, må X være nitrogen,

Ar er en usubstituert eller substituert naftalen, antracen, indolizin, indol, isoindol, benzofuran, benzotiofen, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purin, kinolin, isokinolin, cinnolin, ftalazin, kinazolin, kinoksalin, 1,8-naftyridin, pteridin, karbazol, acridin, fenazin, fenotiazin, fenoksazin eller azulen,

Cy er en usubstituert eller substituert pyridinyl,

de bølgete linjene indikerer at både relativ og absolutt stereokjemi ved de setene er variable (f.eks. *cis* eller *trans*, R eller S),

og substituentene er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, heterocyklyl valgt blant piperidinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, isotiazolidinyl, tiazolidinyl, isoksazolidinyl, oksazolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl og tetrahydrofuranlyl, C₃₋₈ cykloalkyl, fenylyl, fenylyl C₁₋₈ alkyl, halogen (f.eks. F, Cl, Br eller I), -OR', -NR'R", -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R", -NR'C(=O)R", -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R"),C(=O)R', -O(CR'R"),NR"C(=O)R', -O(CR'R"),rNR"SO₂R', -OC(=O)NR'R", -NR'C(=O)O R", -SO₂R', -SO₂NR'R" og -NR'SO₂R",

hvor R' og R" er individuelt hydrogen, lineær eller forgrenet C₁-C₈ alkyl og C₃₋₈ cykloalkyl og

r er et heltall fra 1 til 6

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Følgende definisjoner gjelder om ikke på annen måte definert i kravene.

Som anvendt her, inkluderer "alkoksy" alkylgrupper med fra 1 til 8 karbonatomer i en lineær eller forgrenet kjede også C₃₋₈ cykloalkyl, bundet til et oksygenatom.

Som anvendt her, inkluderer "alkyl" lineær og forgrenet C₁₋₈ alkyl, fortrinnsvis C₁₋₆ alkyl. "Substituert alkyl" definerer alkylsubstituenten med 1-3 substituenten som definert nedenfor i forbindelse med Ar og Cy.

Som anvendt her, angir "arylalkyl" grupper, så som benzyl, hvor en aromat er bundet til en alkylgruppe som er bundet til den angitte stillingen i forbindelsen

med formlene 1 eller 2. "Substituert arylalkyl" definerer arylalkylsubstituenten med 1-3 substituenten som definert nedenfor i forbindelse med Ar og Cy.

Som anvendt her, angir "aromatisk" eller Ar en usubstituert eller substituert naftalen, antracen, indolizin, indol, isoindol, benzofuran, benzotiofen, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purin, kinolin, isokinolin, cinnolin, ftalazin, kinazolin, kinoksalin, 1,8-naftyridin, pteridin, karbazol, acridin, fenazin, fenotiazin, fenoksazin eller azulen.

Som anvendt her, er en "karbonylgruppeholdig gruppe" en gruppe med formelen $-X-C(=Y)-Z-Ar$, hvor X, C, Y, Z og Ar er som definert her.

Som anvendt her, er "Cy" grupper 5- og 6-leddede ring heteroaromatiske grupper. Representative Cy grupper inkluderer pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, pyrrol, tienyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl og isotiazolyl.

Individuelt, kan Ar og Cy være usubstituert eller kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten, så som alkyl, alkenyl, heterocyklyl, cykloalkyl, aryl, substituert aryl, arylalkyl, substituert arylalkyl, halogen (f.eks. F, Cl, Br eller I), $-OR'$, $-NR'R''$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_2R'$, $-SR'$, $-N_3$, $-C(=O)NR'R''$, $-NR'C(=O)R''$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)OR'$, $-OC(=O)R'$, $-O(CR'R'')_rC(=O)R'$, $-O(CR'R'')_rNR''C(=O)R'$, $-O(CR'R'')_rNR''SO_2R'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NR'C(=O)OR''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$ og $-NR'SO_2R''$, hvor R' og R'' individuelt er hydrogen, lavere alkyl (f.eks. lineær kjede eller forgrenet alkyl omfattende C₁-C₈, fortrinnsvis C₁-C₅, så som metyl, etyl eller isopropyl), cykloalkyl, heterocyklyl, aryl eller arylalkyl (så som benzyl), og r er et heltall fra 1 til 6. R' og R'' kan også kombineres for å danne en cyklisk funksjonalitet.

Som anvendt her, inneholder cykloalkylradikaler fra 3 til 8 karbonatomer. Eksempler på egnede cykloalkylradikaler inkluderer cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl og cyklooktyl. Som anvendt her, er polycykloalkylradikaler valgt fra adamantyl, bornanyl, norbornanyl, bornenyl og norbornenyl.

Som anvendt her, er halogen klor, jod, fluor eller brom.

Som anvendt her, er heteroarylradikaler ringer som inneholder fra 3 til 10 medlemmer, fortrinnsvis 5 eller 6 medlemmer, omfattende ett eller flere heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen. Eksempler på egnede 5-leddet ring heteroarylgrupper inkluderer furyl, pyrrolyl, imidazolyl, oksazolyl, tiazolyl, tienyl, tetrazolyl og pyrazolyl. Eksempler på egnede 6-leddet ring heteroarylgrupper

omfatter pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, av hvilke pyridinyl og pyrimidinyl er foretrukket.

Som anvendt her, omfatter "heterocykliske" eller "heterocyklyl" radikaler ringer med 3 til 10 medlemmer, omfattende ett eller flere heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen. Eksempler på egnede heterocykliske grupper inkluderer piperidinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, isotiazolidinyl, tiazolidinyl, isoksazolidinyl, oksazolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl og tetrahydrofuranyl.

Eksempler på egnede farmasøytisk akseptable salter omfatter uorganiske syreaddisjonssalter så som klorid, bromid, sulfat, fosfat og nitrat; organiske syreaddisjonssalter så som acetat, galaktarat, propionat, succinat, laktat, glykolat, malat, tartrat, citrat, maleat, fumarat, metansulfonat, p-toluensulfonat og askorbat; salter med sur aminosyre så som aspartat og glutamat; alkalimetallsalter så som natriumsalt og kaliumsalt; jordalkalimetallsalter så som magnesiumsalt og kalsiumsalt; ammoniumsalt; organisk basiske salter så som trimetylaminsalt, trietylaminsalt, pyridinsalt, pikolinsalt, dicykloheksylaminsalt og N,N'-dibenzyletylendiaminsalt; og salter med basisk aminosyre så som lysinsalt og argininsalt. Saltene kan i noen tilfeller være hydrater eller etanolsolvater. Representative salter er gitt som beskrevet i U.S. Patent nr. 5.597.919 til Dull et al., 5.616.716 til Dull et al. og 5.663.356 til Ruecroft et al.

Som anvendt her, neurotransmittere hvis frigjøring blir modulert (dvs. øket eller redusert, avhengig av hvorvidt forbindelsene virker som agonister, delvise agonister eller antagonist) av forbindelsene beskrevet her inkluderer acetylkolin, dopamin, norepinefrin, serotonin og glutamat og forbindelsene beskrevet her virker som modulatorer av én eller flere nikotinske reseptorer.

Som anvendt her, er en "agonist" en substans som stimulerer dens bindingspartner, typisk en reseptor. Stimulering er definert i sammenheng med det spesielle forsøk eller kan være åpenbar i litteraturen fra en omtale her som gjør en sammenligning til en faktor eller substans som er akseptert som en "agonist" eller en "antagonist" av den spesielle bindingspartner under hovedsakelig lignende omstendigheter som anerkjent av fagfolk på området. Stimulering kan defineres med hensyn til en økning i en spesiell effekt eller funksjon som blir induert ved vekselvirkning av agonisten eller delvis agonisten med en bindingspartner og kan inkludere allosteriske effekter.

Som anvendt her, er en "antagonist" en substans som inhiberer dens bindingspartner, typisk en reseptor. Inhibering er definert i sammenheng med det spesielle forsøk eller kan være åpenbar i litteraturen fra en omtale her som gjør en sammenligning til en faktor eller substans som er akseptert som en "agonist" eller en "antagonist" av den spesielle bindingspartner under hovedsakelig lignende omstendigheter som anerkjent av fagfolk på området. Inhibering kan defineres med hensyn til en reduksjon i en spesiell effekt eller funksjon som er indusert ved vekselvirkning av antagonist med en bindingspartner og kan omfatte allosteriske effekter.

Som anvendt her, er en "delvis agonist" en substans som tilveiebringer et nivå av stimulering til dens bindingspartner som er mellomliggende mellom den av en full eller fullstendig antagonist og en agonist definert ved enhver akseptert standard for agonistaktivitet. Det vil forstås at stimulering og således, inhibering er definert i seg selv for enhver substans eller kategori av substanser som skal defineres som agonister, antagonister eller delvise agonister. Som anvendt her, omhandler "intrinsisk aktivitet" eller "effektivitet," noe mål for biologisk effektivitet av bindingspartner-komplekset. Med hensyn til reseptorfarmakologi, ville sammenhengen hvor intrinsisk aktivitet eller effektivitet skulle defineres avhenge av sammenhengen av bindingspartner (*f.eks.* reseptor/ligand) komplekset og betraktningen av en aktivitet relevant for et spesielt biologisk resultat. For eksempel i noen tilfeller, kan intrinsisk aktivitet variere avhengig av det spesielle andre "messengersystemet" involvert. Se Hoyer, D. og Boddeke, H., *Trends Pharmacol Sci.* **14(7)**:270-5 (1993). Hvor slike kontekstuelle spesifikke evalueringer er relevante og hvordan de kunne være relevante i sammenhengen med foreliggende oppfinnelse, vil være åpenbart for en fagmann på området.

I én utførelsesform, er Cy er 3-pyridinyl.

I én utførelsesform, er Ar benzofuranyl.

I én utførelsesform, er Z en kovalent binding.

I én utførelsesform, er Y O.

I én utførelsesform, er X NH.

I én utførelsesform, er p 1.

I én utførelsesform, er den azabicykliske ringen en 1-azabicyklo[2.2.2]oktan.

I én utførelsesform, er forbindelsen (R,R; R,S; S,R; og S,S)-N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)benzofuran-2-karboksamid.

I hver av disse forbindelsene, skal individuelle isomerer derav, blandinger derav, inkludert racemiske blandinger, enantiomerer, diastereomerer og tautomerer derav og de farmasøytisk akseptable salter derav, være innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

I. Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene

Fremstilling av 2-(Arylalkyl)-1-azabicykloalkaner

Forbindelser med formel 1 er 3-substituerte 2-(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner. Mens måten som forbindelsene over kan fremstilles på kan variere, blir de hensiktsmessig fremstilt ved anvendelse av mellomprodukter (ketoner og alkoholer) dannet under syntesen av 2-(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner, som blir beskrevet nå. Mens andre syntese-strategier vil være åpenbare for fagfolk på området, kan 2-(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner fremstilles ved reduksjon av aldol kondensasjonsprodukter dannet fra aldehyder og visse azabicyklisk ketoner. Således, når 3-kinuklidinon hydroklorid blir reagert med pyridin-3-karboksaldehyd (tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company), i nærvær av metanolisk kaliumhydroksid, resulterer 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on. Trinnvis reduksjon av den konjugerte enon-funksjonaliteten kan gjennomføres gjennom mange forskjellige sekvenser, for å tilveiebringe 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. For eksempel, gir katalytisk hydrogenering (palladiumkatalysator) av enonet det mettede ketonet, 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on, et mellomprodukt i syntesen av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (se kapittelet betegnet "Substituerte-2-(Arylalkyl)-1-azabicykloalkaner"). Reduksjon av ketonet til alkoholen kan gjennomføres, for eksempel ved anvendelse av natrium-borhydrid, aluminium isopropoksid eller andre reagenser kjent på området kjemisk syntese for å utføre lignende reduksjoner. Alkoholen, 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol, er en blanding av *cis* og *trans* diastereomerene (førstnevnte dominerer) og er også et mellomprodukt i syntesen av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (se kapittelet betegnet "Substituerte-2-(Arylalkyl)-1-azabicykloalkaner"). Valget av reduksjonsmiddel påvirker *cis/trans* forholdet. Alkoholen kan deretter omdannes til det tilsvarende klorid, 3-

klor-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, ved anvendelse av tionylklorid eller lignende reagenser. Kloridet kan deretter reduseres til 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, for eksempel ved anvendelse av Raney-nikkel. Klor-mellomproduktet kan også omdannes til alkenet, 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en, som deretter kan reduseres til alkanet ved katalytisk hydrogenering. 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en kan anvendes for dehydrohalogeneringsreaksjonen, i henhold til metoden til Wolkoff, *J. Org. Chem.* **47**: 1944 (1982). Alternativt, kan 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-onet deretter omdannes til 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan ved først reduksjon av ketonfunksjonaliteten ved anvendelse av natrium-borhydrid. Den resulterende umettede alkohol, 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol, blir behandlet med tionylklorid (for å lage klor-forbindelsen), fulgt av Raney-nikkel (for å reduktivt fjerne klorgruppen) og deretter hydrogenert, for eksempel over en palladiumkatalysator (for å redusere dobbeltbindingen), for å gi alkanet. Det er verdt å merke seg at når denne sistnevnte ruten anvendes, blir allyliske omleiringer observert. For eksempel, er materialet som er et resultat av Raney-nikkel reduksjon av klor-forbindelsen en blanding av eksocykliske og endocykliske alkener, den sistnevnte dominerer. Denne ruten tilveiebringer tilgang til både 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en.

I en alternativ tilnærming, kan 2-(arylalkyl)-1-azabicykloalkaner fremstilles ved omsetning av arylholdige organometalliske forbindelser med azabicykliske karbonylforbindelser og deretter reduksjon av den resulterende alkohol, ved anvendelse av metodene beskrevet ovenfor, til alkanet. For eksempel kan 2-((3-pyridinyl)hydroksymetyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan produseres ved omsetning av 3-pyridinyllitium med kinuklidin-2-karboksaldehyd. Omsetning av alkoholen med tionylklorid for å produsere det tilsvarende klorid og påfølgende reduksjon med Raney-nikkel, vil gi 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Syntese av det ønskede kinuklidin-2-karboksaldehyd er beskrevet av Ricciardi og Doukas, *Heterocycles* **24**: 971 (1986) og 3-pyridinyllitiumet kan dannes fra 3-brompyridin ved behandling med n-butyllitium i eter eller toluen ved lav temperatur (Cai et al., *Tetrahedron Lett.* **43**: 4285 (2002)).

Måten som 2-((4-, 5- og 6-substituerte-3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktaner kan syntetiseres på kan variere. For eksempel kan 5-brompyridin-

3-karboksaldehyd og 3-kinuklidinon hydroklorid (kommersielt tilgjengelig fra Aldrich) omsettes sammen i nærvær av metanolisk kaliumhydroksid som beskrevet i Neilsen og Houlihan, *Org. React.* **16**: 1 (1968). Aldol kondensasjonsproduktet, 2-((5-brom-3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on, kan deretter behandles med natrium-borhydrid, for å gi alkoholen, 2-((5-brom-3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol, som et krystallinsk, fast stoff. Dette mellomproduktet blir omsatt med ren tionylklorid ved romtemperatur, for å gi 3-klor-2-((5-brom-3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan dihydroklorid som et rent krystallinsk fast stoff. Reduktiv fjerning av klor kan gjennomføres ved anvendelse av litium trimetoksyaluminium hydrid og kobberjodid som beskrevet av Masamune et al., *J. Am. Chem. Soc.* **95**: 6452 (1973), for å gi det ønskede produkt, 2-((5-brom-3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, som et krystallinsk, fast stoff. Dette metylen mellomproduktet kan deretter omdannes til det ønskede produkt, 2-((5-brom-3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, ved hydrogenering i nærvær av palladiumkatalysator. De isomere forbindelser, 2-((4-brom-3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og 2-((6-brom-3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan kan fremstilles på lignende måte ved å erstatte 5-brompyridin-3-karboksaldehyd med henholdsvis 4-brompyridin-3-karboksaldehyd eller 6-brompyridin-3-karboksaldehyd, i syntesetilnærmelsen gitt ovenfor.

Aldehydet, 5-brompyridin-3-karboksaldehyd, kan fremstilles fra 5-bromnikotinsyre (kommersielt tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company og Lancaster Synthesis, Inc.). 5-bromnikotinsyren kan behandles med etylklorformiat for å danne et blandet anhydrid, som deretter kan reduseres, for eksempel med litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (THF) ved -78°C , for å gi 5-brom-3-(hydroksymetyl)pyridin, som angitt av Ashimori et al., *Chem. Pharm. Bull.* **38(9)**: 2446 (1990). Alternativt, kan 5-bromnikotinsyren forestres, for eksempel i nærvær av svovelsyre og etanol og mellomprodukt etylesteren redusert med et overskudd av natrium-borhydrid, for å gi 5-brom-3-(hydroksymetyl)pyridin, i henhold til teknikene angitt i Nutaitis et al., *Org. Prep. and Proc. Int.* **24**: 143 (1992). Den resulterende 5-brom-3-(hydroksymetyl)pyridin kan deretter omdannes til 5-brom-3-pyridinkarboksaldehyd ved Swern oksidasjon ved anvendelse av oksalyklorid og dimetylsulfoksid, i henhold til metodene til Stocks et al., *Tetrahedron Lett.* **36(36)**: 6555 (1995) og Mancuso et al., *J. Org. Chem.* **44(23)**: 4148 (1979). Aldehydet, 4-brompyridin-3-karboksaldehyd kan syntetiseres i henhold til metodikk beskrevet i

PCT WO 94/29893 av Chin et al. eller ved metodikk beskrevet av Ojea et al., *Synlett*. **6**: 622 (1995). 6-brompyridin-3-karboksaldehyd kan fremstilles i henhold til prosedyrer beskrevet i Windschief og Voegtle, *Synthesis* **1**: 87 (1994) eller tysk Patent nr. 93/4320432 til Fey et al.

Metodene beskrevet ovenfor er anvendbare for fremstilling av en rekke 2-(arylmetyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktaner, 2-(arylmetylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktaner og 2-(arylmetyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-ener ved variasjon av aldehydkomponenten i aldolkondenseringen ved anvendelse av ikke mer enn rutinemessig eksperimentering. Både substituerte og usubstituerte, karbocykliske og heterocykliske aromatiske aldehyder kan anvendes.

Fagfolk på området organisk syntese vil forstå at reaktiviteten til substituenten båret av aldehydet må evalueres forsiktig, siden noen substituenten kan transformeres ved de anvendte reaksjonsbetingelsene. Eksempler på grupper som er potensielt reaktive under reaksjonsbetingelsene er -OH, -SH, -NH₂ og -CO₂H. Egnede beskyttelsesgrupper eller syntoner for slike substituenten kan anvendes, som er velkjent for fagfolk på området, for substituenten som på annen måte kan transformeres under aldolkondenseringen eller påfølgende reaksjonstrinn. Disse "beskyttende" grupper kan velges, innføres og spaltes i samsvar med metoder beskrevet av Greene og Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 2. utg., Wiley – Interscience Pub. (1991). Eksempler på egnede syntoner er beskrevet, for eksempel i Hase, Umpeled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis, Wiley, Europe (1987).

Variasjon i lengden av bindingene

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde mer enn ett karbon i forbindelsesgruppene mellom de heteroaromatiske ring- og azabicykliske ring-funksjonalitetene. Måten slike forbindelser som 2-(2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, 2-(3-(3-pyridinyl)propyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og 2-(4-(3-pyridinyl)butyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan kan fremstilles på kan variere. For eksempel kan 2-(2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan fremstilles ved forskjellig metoder. I én tilnærming, kan 3-pyridinacetaldehyd (også kjent som 2-(3-pyridinyl)etanal) kondenseres med 3-kinuklidinon hydroklorid (kommersielt tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company) i en styrt aldolreaksjon ved anvendelse av en base så som kaliumhydroksid eller natriumhydroksid i metanol eller natriumetoksid i etanol. Styrt aldolkondenseringer mellom et aldehyd og et keton med ledsagen-

de reaksjonsmodifikasjoner, inkludert prosedyrer ved anvendelse av forskjellige enoletere, er beskrevet i Smith og March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 5. utg., Wiley-Interscience Pubs., sidene 1220-1221 (2001). Avhengig av reaksjonsbetingelser, kan kondensasjonsprodukter eller de kan ikke dehydratisere spontant, for å gi enoner. Således, kan det være nødvendig å behandle de intermediære kondensasjonsprodukter, så som 2-(1-hydroksey-2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on, under enhver av forskjellige dehydratiseringsprotokoller, kjent for fagfolk på området, for å danne, i dette tilfellet, 2-(2-(3-pyridinyl)etyliden)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on. Karbon-karbon dobbeltbindingen av dette umettede ketonet kan reduseres ved hydrogenering, for å gi ketonet, 2-(2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on, som kan bli ytterligere redusert under Wolff-Kishner betingelser, for å gi 2-(2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Metoder lignende de beskrevet av Yanina et al., *Khim.-Farm. Zh.* **21(7)**: 808 (1987) kan anvendes for de sistnevnte reduksjoner. Alternativt, kan ketonet reduseres til alkoholen ved anvendelse av natriumborhydrid og alkoholen deretter reduseres til alkanet ved omdannelse til klor-mellomproduktet (ved anvendelse av tionylklorid), fulgt av Raney-nikkel reduksjon. Erstatning av 2-(3-pyridinyl)etanal i syntesetilnærmelsen ovenfor med 3-(3-pyridinyl)propanal fører til 2-(3-(3-pyridinyl)propyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og de tilsvarende syntesemellomprodukter. Erstatning av 2-(3-pyridinyl)etanal i syntesetilnærmelsen ovenfor med 4-(3-pyridinyl)butanal fører til 2-(4-(3-pyridinyl)butyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og de tilsvarende syntetiske mellomprodukter. I alle tilfeller, gir de mettede keton- og alkoholmellomprodukter en syntesetilnærmelse til forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (se kapittelet betegnet "Substituerte 2-(Arylalkyl)-1-azabicykloalkaner").

Det ønskede aldehyder for aldolkondenseringene ovenfor kan fremstilles ved forskjellige metoder. I én tilnærmelse, kan 3-pyridinacetaldehyd (også kjent som 2-(3-pyridinyl)etanal) fremstilles fra 3-pyridinyleddiksyre hydroklorid (kommerielt tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company og Lancaster Synthesis, Inc.) gjennom mellomliggenheten av esteren. Således, genererer behandling med trimetylsilylchlorid og trietylamin trimetylsilylesteren, som deretter kan reduseres med diisobutylaluminiumhydrid i henhold til metoden ifølge Chandrasekhar et al., *Tet. Lett.* **39**: 909 (1998). Alternativt, kan 3-pyridinacetaldehyd fremstilles fra 3-(3-pyridinyl)akrylsyre (kommerielt tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company og Lancaster

Synthesis, Inc.) ved anvendelse av metoden ifølge Hey et al., *J. Chem. Soc. Part II*: 1678 (1950). I denne metoden, kan 3-(3-pyridinyl)akrylsyre omdannes til dens syreklorid ved behandling med tionylklorid. Påfølgende behandling av syrekloridet med ammoniakk, i henhold til metoden ifølge Panizza, *Helv. Chim. Acta* **24**: 24E (1941), gir β -(3-pyridinyl)akrylamid. Hofmann omleiring i det sistnevnte amid ved behandling med natrium hypokloritt gir metyl 2-(3-pyridinyl)vinykarbamat, som kan hydrolyseres ved tilbakeløp av 3 M svovelsyre i etanol, for å gi 3-pyridinacetaldehyd, som kan isoleres som dets 2,4-dinitrofenylhydrazon sulfat.

Aldehydet, 3-(3-pyridinyl)propanal, som kan anvendes for å fremstille 2-(3-(3-pyridinyl)propyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og beslektede forbindelser, kan fremstilles fra 3-(3-pyridinyl)propanol (kommersielt tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company og Lancaster Synthesis, Inc.). Oksidering av den sistnevnte alkohol, for eksempel med blyacetat i pyridin, i henhold til metoden ifølge Ratcliffe et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **8**: 1767 (1985), gir 3-(3-pyridinyl)propanal. Alternativt kan 3-(3-pyridinyl)propanal fremstilles ved Swern oksidering av 3-(3-pyridinyl)propanol ved anvendelse av oksalyklorid i dimetylsulfoksid og diklormetan i henhold til metodene ifølge Stocks et al., *Tet. Lett.* **36(36)**: 6555 (1995) og Mancuso et al., *J. Org. Chem.* **44(23)**: 4148 (1979).

Aldehydet, 4-(3-pyridinyl)butanal, nødvendig for fremstilling av 2-(4-(3-pyridinyl)butyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og beslektede forbindelser kan fremstilles fra 3-(3-pyridinyl)propanol (kommersielt tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company og Lancaster Synthesis, Inc.) ved en homolog prosess i henhold til metoden ifølge Solladié et al., *Tetrahedron:Asymmetry* **8(5)**: 801 (1997). Behandling av 3-(3-pyridinyl)propanol med tribromimidazol og trifenyfosfin gir 1-brom-3-(3-pyridinyl)propan, som kan kondenseres med litiumsaltet av 1,3-ditian. Hydrolyse av ditianylgruppen av den resulterende forbindelsen med vandig kvikksølv(II) klorid og kvikksølv(II)oksid gir 4-(3-pyridinyl)butanal.

I enda en annen tilnærming til syntesen av 2-(2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, kan 3-pikolin omdannes til dets litioderivat, 3-(litiometyl)pyridin, som beskrevet av Fraser et al., *J. Org. Chem.* **50**: 3232 (1985) og omsatt med kinuklidin-2-karboksaldehyd. Den resulterende alkohol, 2-(1-hydroksy-2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, kan deretter omdannes til 2-(2-(3-pyridinyl)etyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan ved én av de tidligere beskrevne sekvensene (dvs. dehydratisering, katalytisk hydrogenering; omdannelse til kloridet, dehydrohalogene-

ring, katalytisk hydrogenering; omdannelse til kloridet, Raney-nikkel reduksjon). Syntesen av kinuklidin-2-karboksaldehyd er beskrevet av Ricciardi og Doukas, *Heterocycles* **24**: 971 (1986).

Variasjon i azabicyklusen

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de hvor azabicyklusen er 1-azabicyklo[2.2.1]heptan. Måten som 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptaner kan syntetiseres på kan variere. I én tilnærmelse, kan pyridin-3-karboksaldehyd omsettes med 1-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-on i en aldol kondensering. Aldolkondensasjonsproduktet, 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-on, kan deretter omdannes, ved anvendelse av reaksjonssekvenser beskrevet tidligere for 1-azabicyklo[2.2.2]oktan tilfellet, til 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan. En rekke usubstituerte eller substituerte, karbocykliske eller heterocykliske aromatiske aldehyder kan anvendes i denne sekvensen. Det ønskede 1-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-on kan syntetiseres, for eksempel i henhold til metodene til Wadsworth et al., U.S. patent nr. 5.217.975 og Street et al., *J. Med. Chem.* **33**: 2690 (1990).

Foreliggende oppfinnelse inkluderer forbindelser hvor azabicyklusen er 1-azabicyklo[3.2.1]oktan, så som 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[3,2,1]oktan. En tilnærmelse lignende den beskrevet for 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan tilfellet kan anvendes for å syntetisere 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[3.2.1]oktan. Således, vil aldolkondenseringen av pyridin-3-karboksaldehyd og 1-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on (se Sternbach et al. *J. Am. Chem. Soc.* **74**: 2215 (1952)) generere isomeriske produkter, 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on og 4-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on. Disse kan deretter bli kromatografisk separert og 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on behandlet som beskrevet før for å produsere 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[3.2.1]oktan. En rekke usubstituerte eller substituerte, karbocykliske eller heterocykliske aromatiske aldehyder kan anvendes i denne sekvensen. Det ønskede 1-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on kan syntetiseres, for eksempel i henhold til metoden ifølge Thill og Aaron, *J. Org. Chem.* **33**: 4376 (1969). I alle tilfeller, tilveiebringer de mettede keton og alkohol mellomproduktene en syntese-tilnærmelse til forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Substituerte 2-(Arylalkyl)-1-azabicykloalkaner

Det vil være umiddelbart anerkjent, av fagfolk på området, at mellomproduktene dannet under de beskrevne synteser av 2-(arylalkyl)-1-azabicykler presenterer mange muligheter for syntetisering av substituerte derivater. For eksempel er konjugert enoner, så som 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on, kjent for å gjennomgå 1,4-addisjonsreaksjoner når eksponert for organolittium og organomagnesium reagenser i nærvær av kobber(I)salter. Slik kjemi blir gjennomgått av Posner, *Org. React.* **19**: 1 (1972) og House, *Acc. Chem. Res.* **9**: 59 (1976). I noen tilfeller blir konjugat 1,4-tilsetning observert selv i fravær av kobber(I)salter. Behandling av 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on med fenylmagnesiumbromid i eter ved -10°C gir således 2-(1-fenyl-1-(3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on som det dominerende produkt. Dette ketonet kan deretter behandles med natrium-borhydrid, for å gi alkoholen, 2-(1-fenyl-1-(3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol. Denne alkohol kan deretter omsettes med ren tionylklorid ved romtemperatur, for å gi 3-klor-2-(1-fenyl-1-(3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan som et krystallinsk, fast stoff. Kloren kan fjernes ved hydrogenering i nærvær av Raney-nikkel, som beskrevet av de Koning, *Org. Prep. Proced. Int.* **7**: 31 (1975), for å gi 2-(1-fenyl-1-(3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Ved anvendelse av variasjoner på denne tilnærming, kan flere alkyl og arylsubstituenten installeres på den forbindende gruppen mellom de heteroaromatiske (f.eks. pyridin) og azabicykliske (f.eks. kinuklidin) ringene.

De mettede keton mellomprodukter, så som 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on presenterer også muligheter for derivatisering. Ett eksempel er reaksjonen med fosforylidene (Wittig og Horner-Emmons reagenser), for å gi alkener. Disse alkener kan deretter reduseres til alkaner ved katalytisk hydrogenering, hvilket tilveiebringer en metode for å produsere 2-((heteroaryl)alkyl)-1-azabicykler med alkyl og substituerte alkylsubstituenten i 3-stillingen av azabicyklusen. Således, reagerer eksempelvis, 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on med metylentrifenyfosforan, for å gi 3-metylen-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Hydrogenering av dette alken, for eksempel over palladium på karbonkatalysator, gir 3-metyl-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan som overveiende *cis* diastereomeren.

En annen illustrasjon av derivatisering av mettede keton mellomprodukter er den reduktive aminering, for å gi aminer. Således reagerer 2-((3-pyridinyl)-

metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on med ammonium formiat, sinkklorid og natriumcyanoborhydrid, for å gi 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan som overveiende *cis* diastereomeren. Likeledes omsetning av 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on med metylamin og natriumcyanoborhydrid tilveiebringer 3-(metylamino)-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Disse aminderivatene kan anvendes som et templat for bibliotekdannelse ved omsetning av dem med en rekke acyleringsmidler (f.eks. syreklorider, syreanhydrider, aktive estere og karboksylsyrer i nærvær av koblingsreagenser) og isocyanater for å produsere 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktaner med amid- og urinstoffsubstituenten i 3-stillingen av 1-azabicyklo[2.2.2]oktanet, begge disse klassene er forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. Kommersielt utilgjengelige isocyanater kan fremstilles *in situ* fra tilsvarende aminer og trifosgen i nærvær av trietylamin. Slike derivater kan produseres som enkelt enantiomerer, ved anvendelse av enkelt enantiomere av 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan og 3-(metylamino)-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan som utgangsmaterialer. For eksempel, kan (2R,3R)- og (2S,3S)-3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktanene produseres ved oppløsning av *cis* 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktanet, for eksempel ved anvendelse av diastereomere amider. Således, når *cis* aminet blir omsatt med en chiral syre så som (S)-N-(tert-butoksykarbonyl)prolin ved anvendelse av et egnet koblingsmiddel så som difenylklorfosfat, blir et par av diastereomere amider, som kan separeres ved revers fase kromatografi, produsert. De separerte prolinamider kan deretter avbeskyttes, for eksempel ved behandling med trifluoreddiksyre (for å fjerne tert-butoksykarbonyl beskyttelsesgruppen) og deretter kan prolinet spaltes fra det ønskede amin, for eksempel ved anvendelse av Edman degraderingsbetingelser (dvs. fenyliisotiocyanat, fulgt av trifluoreddiksyre).

Alternativt, kan racemiske reductive amineringsprodukter så som 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan separeres til deres enantiomerer ved fraksjonell krystallisering av di-O-p-toluoylvinsyresaltene. Både D (S,S) og L (R,R) isomerene av denne syren er kommersielt tilgjengelig (Aldrich Chemical Company). Således, gir kombinasjon av den racemiske *cis* 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan med 0,5 molekvalenter av enhver enantiomer av di-O-p-toluoylvinsyre en diastereomer saltblanding, fra hvilken en enkel diastereomer felles ut fra metanolløsning.

De mettede alkoholmellomprodukter, så som 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol, kan også tjene som templatere for forbindelsesbiblioteker. For eksempel, kan etere dannes fra disse alkoholer, for eksempel ved anvendelse av enten Mitsunobu eller Williamson betingelser. Således, eksempelvis, når 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol blir omsatt med fenol via Mitsunobu kobling med dietylazidokarboksylat og trifenyfosfin (Guthrie et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **45**: 2328 (1981)), resulterer 3-fenoksy-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Tilsvarende, når 2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol blir behandlet med natriumhydrid og metyljodid, blir den umettede eter, 3-metoksy-2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, dannet. Dette gir den mettede eter, 3-metoksy-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (overveiende *cis*), etter katalytisk hydrogenering.

De mettede alkohol mellomprodukter kan også omsettes med acyleringsmidler (f.eks. syreklorider og anhydrider) og isocyanater for å produsere henholdsvis estere og karbamater,. Således, reagerer eksempelvis, 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol med fenylisocyanat, for å gi 3-(N-fenylkarbamoyloksy)-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan. Slike karbamatforbindelser er forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Slike derivater kan produseres som enkelt enantiomerer, ved anvendelse av enkelt enantiomerene av 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol som utgangsmaterialer. For eksempel, kan (2R,3R)- og (2S,3S)-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-olene produseres ved spaltning av *cis* 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-olene, ved anvendelse av diastereomere estere. Således, når *cis* alkoholen blir omsatt med (S)-2-metoksy-2-fenyleddiksyre og N,N-dicykloheksylkarbodiimid, blir et par av diastereomere estere, separerbare ved revers fase kromatografi, produsert. De separerte estere kan deretter hydrolyseres til de enantiomerisk rene alkoholer, for eksempel ved anvendelse av kaliumhydroksid i metanol. Alternativt kan (1S)-(-)-kamfansyreklorid anvendes for å produsere diastereomere kamfanat estere av *cis* 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol. Esterne blir deretter fraksjonelt krystallisert, ved anvendelse av metoden beskrevet av Swaim, et al., *J. Med. Chem.* **38**: 4793 (1995).

Flere forbindelser som har substituenten i 5-stilling av pyridinringen kan fremstilles fra 2-((5-brom-3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, syntesen av denne er allerede beskrevet. For eksempel kan den 5-aminosubstituerte forbin-

delsen fremstilles fra den tilsvarende 5-bromforbindelsen, ved anvendelse av ammoniakk i nærvær av en kobberkatalysator i henhold til den generelle metoden ifølge Zwart et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **74**: 1062 (1955). 5-alkylamino-substituerte forbindelser kan fremstilles på lignende måte. 5-alkoksy-substituerte analoger kan fremstilles fra de tilsvarende 5-bromforbindelser ved oppvarming med et natriumalkoksid i N,N-dimetylformamid eller ved anvendelse av en kobberkatalysator i henhold til de generelle teknikker beskrevet av Comins et al., *J. Org. Chem.* **55**: 69 (1990) og den Hertog et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **74**: 1171 (1955). 5-etynyl-substituerte forbindelser kan fremstilles fra de passende 5-bromforbindelser ved palladiumkatalysert kobling ved anvendelse av 2-metyl-3-butyn-2-ol, fulgt av base (natriumhydrid) katalysert avbeskyttelse, i henhold til de generelle teknikker beskrevet av Cosford et al., *J. Med. Chem.* **39**: 3235 (1996). 5-etynylanalogene kan omdannes til de tilsvarende 5-etenyl og deretter til de tilsvarende 5-etylanaloger ved suksessive katalytisk hydrogeneringsreaksjoner. 5-fenylanalogene kan fremstilles fra 5-bromforbindelsen ved Suzuki kobling med fenylborsyre. Substituerte fenylborsyrer kan også anvendes. De 5-azidosubstituerte analoger kan fremstilles fra de tilsvarende 5-bromforbindelser ved omsetning med natriumazid i N,N-dimetylformamid. 5-alkyltiosubstituerte analoger kan fremstilles fra den tilsvarende 5-bromforbindelse ved omsetning med en passende alkylmerkaptan i nærvær av natrium, ved anvendelse av teknikker kjent for fagfolk på området organisk syntese.

Flere 5-substituerte analoger av de ovennevnte forbindelser kan syntetiseres fra de tilsvarende 5-aminoforbindelser via 5-diazoniumsaltmellomproduktene. Blant de andre 5-substituerte analoger som kan produseres fra 5-diazoniumsalt mellomprodukter er: 5-hydroksyanaloger, 5-fluoranaloger, 5-kloranaloger, 5-bromanaloger, 5-jodanaloger, 5-cyanoanaloger og 5-merkaptanaloger. Disse forbindelsene kan syntetiseres ved anvendelse av de generelle teknikker angitt i Zwart et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **74**: 1062 (1955). For eksempel kan 5-hydroksy-substituerte analoger fremstilles fra reaksjonen av de tilsvarende 5-diazoniumsalt mellomprodukter med vann. 5-fluor-substituerte analoger kan fremstilles fra reaksjonen av 5-diazoniumsalt mellomproduktene med fluorborsyre. 5-klor-substituerte analoger kan fremstilles fra reaksjonen av 5-aminoforbindelsene med natriumnitritt og saltsyre i nærvær av kobberklorid. 5-cyano-substituerte analoger kan fremstilles fra reaksjonen av de tilsvarende 5-diazoniumsalt mellomprodukter

med kalium kobbercyanid. 5-amino- substituerte analoger kan også omdannes til de tilsvarende 5-nitroanaloger ved omsetning med rykende svovelsyre og peroksid, i henhold til de generelle teknikker beskrevet i Morisawa, *J. Med. Chem.* **20**: 129 (1977) for omdannelse av et aminopyridin til et nitropyridin. Passende 5-diazoniumsalt mellomprodukter kan også anvendes for syntese av merkaptosubstituerte analoger ved anvendelse av de generelle teknikker beskrevet i Hoffman et al., *J. Med. Chem.* **36**: 953 (1993). De 5-merkaptosubstituerte analoger kan på sin side bli omdannet til 5-alkyltio-substituerte analoger ved omsetning med natriumhydrid og et passende alkylbromid. 5-Acylamidoanaloger av ovennevnte forbindelser kan fremstilles ved omsetning av de tilsvarende 5-aminoforbindelser med et passende syreanhydrid eller syreklorid, ved anvendelse av teknikker kjent for fagfolk på området organisk syntese.

5-hydroksy-substituerte analoger av ovennevnte forbindelser kan anvendes for å fremstille tilsvarende 5-alkanoyloksy-substituerte forbindelser ved omsetning med den passende syre, syreklorid eller syreanhydrid. Likeledes, er 5-hydroksyforbindelsene forløpere for både 5-aryloksy og 5-heteroaryloksy analogene via nukleofil aromatisk substitusjon ved elektronmanglende aromatiske ringer (f.eks. 4-fluorbenzonitril og 2,4-diklorpyrimidin). Slik kjemi er velkjent for fagfolk på området organisk syntese. Eterderivater kan også fremstilles fra 5-hydroksyforbindelsene ved alkylering med alkylhalogenider og en egnet base eller via Mitsunobu kjemi, hvor et trialkyl- eller triarylfosfin og dietyl-azodikarboksyilat typisk anvendes. Se Hughes, *Org. React. (N.Y.)* **42**: 335 (1992) og Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **28**: 127 (1996) for typiske Mitsunobu-betingelser.

5-Cyano-substituerte analoger av ovennevnte forbindelser kan hydrolyseres, for å gi de tilsvarende 5-karboksamid substituerte forbindelser. Ytterligere hydrolyse resulterer i dannelsen av de tilsvarende 5-karboksylysyre-substituerte analoger. Reduksjon av de 5-cyano-substituerte analoger med litiumaluminiumhydrid gir de tilsvarende 5-aminometyl analoger. 5-Acyl-substituerte analoger kan fremstilles fra tilsvarende 5-karboksylysyre-substituerte analoger ved omsetning med en passende alkylitium reagens ved anvendelse av teknikker kjent for fagfolk på området organisk syntese.

5-karboksylysyre-substituerte analoger av ovennevnte forbindelser kan omdannes til de tilsvarende estere ved omsetning med en passende alkohol og syrekatalysator. Forbindelser med en estergruppe ved 5-pyridinylstillingen kan redu-

seres, for eksempel med natrium-borhydrid eller litiumaluminiumhydrid for å produsere de tilsvarende 5-hydroksymetyl-substituerte analoger. Disse analogene kan i sin tur omdannes til forbindelser som bærer en alkoxymetylgruppe ved 5-pyridinylstillingen ved reaksjon, for eksempel med natriumhydrid og et passende alkylhalogenid, ved anvendelse av konvensjonelle teknikker. Alternativt, kan de 5-hydroksymetyl-substituerte analoger omsettes med tosyloksymetyl for å gi de tilsvarende 5-tosyloksymetyl analoger. De 5-karboksylysyre-substituerte analoger kan også omdannes til de tilsvarende 5-alkylaminoacyl analoger ved sekvensiell behandling med tonyloksymetyl og et passende alkylamin. Visse av disse amidene er kjent for å lett gjennomgå nukleofil acylsubstitusjon for å produsere ketoner. Således, reagerer de såkalte Weinreb amidene (N-metoksy-N-metylamider) med aryllitiumreagenser for å produsere de tilsvarende diarylketoner. Se for eksempel Selnick et al., *Tet. Lett.* **34**: 2043 (1993).

5-Tosyloksymetyl-substituerte analoger av ovennevnte forbindelser kan omdannes til de tilsvarende 5-metylsubstituerte forbindelser ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid. 5-Tosyloksymetylsubstituerte analoger av ovennevnte forbindelser kan også anvendes for å produsere 5-alkylsubstituerte forbindelser via omsetning med et alkylitiumsalt. 5-hydroksysubstituerte analoger av de ovennevnte forbindelser kan anvendes for å fremstille 5-N-alkylkarbamoyloksy-substituerte forbindelser ved omsetning med N-alkylisocyanater. 5-aminosubstituerte analoger av de ovennevnte forbindelser kan anvendes for å fremstille 5-N-alkoksykarboksamidsubstituerte forbindelser ved omsetning med alkylklorformiat estere, ved anvendelse av teknikker kjent for fagfolk på området organisk syntese.

Analoge kjemier til de beskrevet ovenfor, for fremstilling av de 5-substituerte analoger av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, kan anvendes for syntese av 2-, 4- og 6-substituerte analoger. Utgangsmaterialer for disse transformasjonene omfatter ovennevnte 2-((4- og 6-brom-3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktaner, så vel som 2((2-, 4- og 6-amino-3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktanene, som er tilgjengelige fra 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan via Chichibabin reaksjonen (Lahti et al., *J. Med. Chem.* **42**: 2227 (1999)).

Forbindelsene kan isoleres og renses ved anvendelse av metoder velkjent for fagfolk på området, inkludert for eksempel krystallisering, kromatografi og/eller ekstraksjon.

Forbindelsene med formlene 1 kan oppnås i optisk ren form ved å separere deres racemater i henhold til vanlige metoder eller ved anvendelse av optisk rene utgangsmaterialer.

Forbindelsene med formlene 1 kan eventuelt omdannes til addisjonssalter med en mineral- eller organisk syre ved virkningen av en slik syre i et passende løsemiddel, for eksempel et organisk løsemiddel så som en alkohol, et keton, en eter eller et klorert løsemiddel. Disse saltene danner likeledes en del av oppfinnelsen.

Representative farmasøytisk akseptable salter omfatter benzensulfonat, bromid, klorid, citrat, etansulfonat, fumarat, glukonat, jodat, maleat, isetionat, metansulfonat, metylenbis(β -oksynaftoat), nitrat, oksalat, palmoat, fosfat, salicylat, succinat, sulfat, tartrat, teofyllinacetat, p-toluensulfonat, hemigalaktarat og galaktarat salter.

II. Farmasøytiske preparater

Forbindelsene beskrevet her kan innføres i farmasøytiske preparater og anvendes for å forhindre en tilstand eller lidelse i en pasient som er mottagelig for en slik tilstand eller lidelse og/eller for å behandle en pasient som lider av tilstanden eller lidelsen. De farmasøytiske preparater beskrevet her omfatter én eller flere forbindelser med formel 1 og/eller farmasøytisk akseptable salter derav. Chirale forbindelser kan anvendes som racemiske blandinger eller som rene enantiomerer.

Måten som forbindelsene blir administrert på kan variere. Preparatene blir fortrinnsvis administrert oralt (f.eks. i væskeform innen et løsemiddel så som en vandig eller ikke-vandig væske eller innen en fast bærer). Foretrukne preparater for oral administrering inkluderer piller, tabletter, kapsler, små kapsler (caplets), siruper og løsninger, inkludert harde gelatinkapsler og tids-frigjøringskapsler. Preparater kan formuleres i enhetsdoseform eller i multippel eller subenhetsdoser. Foretrukne preparater er i flytende eller halvfast form. Preparater som inkluderer en flytende farmasøytisk inert bærer så som vann eller andre farmasøytisk kompatible væsker eller halv-faste stoffer kan anvendes. Anvendelsen av slike væsker og halv-faste stoffer er velkjent for fagfolk på området.

Preparatene kan også administreres via injeksjon, dvs. intravenøst, intramuskulært, subkutant, intraperitonealt, intraarterielt, intratekalt; og intracerebro-

ventrikulært. Intravenøs administrering er den foretrukne injeksjonsmetoden. Egnede bærere for injeksjon er velkjent for fagfolk på området og inkluderer 5% dekstroseløsninger, saltløsning og fosfat-bufret saltløsning. Forbindelsene kan også administreres som en infusjon eller injeksjon (f.eks. som en suspensjon eller som en emulsjon i en farmasøytisk akseptabel væske eller blanding av væsker).

Formuleringene kan også administreres ved anvendelse av andre metoder, for eksempel rektal administrering. Formuleringer anvendelige for rektal administrering, så som suppositorier, er velkjent for fagfolk på området. Forbindelsene kan også administreres ved inhalering (f.eks. i form av en aerosol enten nasalt eller ved anvendelse av leveringsartikler av typen angitt i U.S. Patent nr. 4.922.901 til Brooks et al.); topisk (f.eks. i losjonform); eller transdermalt (f.eks. ved anvendelse av et transdermalt plaster, ved anvendelse av teknologi som er kommersielt tilgjengelig fra Novartis og Alza Corporation). Selv om det er mulig å administrere forbindelsene i form av et bulk aktivt kjemikalium, er det foretrukket å presentere hver forbindelse i form av et farmasøytisk preparat eller formulering for virkningsfull og effektiv administrering.

Eksempler på metoder for administrering av slike forbindelser vil være opplagte for fagfolk. Anvendeligheten av disse formuleringene kan avhenge av det spesielt anvendte preparatet og den spesielle pasienten som mottar behandlingen. Disse formuleringene kan inneholde en flytende bærer som kan være oljeaktig, vandig, emulgert eller inneholde visse løsemidler egnet for administreringsmetoden.

Preparatene kan administreres periodisk eller ved en gradvis, kontinuerlig, konstant eller kontrollert hastighet til et varmblodig dyr (f.eks. et pattedyr så som en mus, rotte, katt, kanin, hund, gris, ku eller ape), men blir fordelaktig administrert til et menneske. I tillegg, kan tiden på dagen og antall ganger pr. dag som den farmasøytiske formulering blir administrert variere.

Fortrinnsvis, ved administrering, vekselvirker de aktive bestanddelene med reseptorseter innen kroppen til pasienten hvilket påvirker virkemåten av CNS-et. Mer spesifikt, i behandling av en CNS lidelse, er foretrukken administrering utformet for å optimalisere effekten på de relevante nikotiniske acetylkolinreseptor (nAChR) undertyper som har en effekt på virkemåten av CNS-et, mens en minimerer effektene på muskel-type reseptorundertyper. Andre egnede metoder for administrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet i U.S.

Patent nr. 5.604.231 til Smith et al..

I visse omstendigheter, kan forbindelsene beskrevet her anvendes som en del av et farmasøytisk preparat med andre forbindelser ment for å forhindre eller behandle en spesiell lidelse. I tillegg til effektive mengder av forbindelsene beskrevet her, kan de farmasøytiske preparater også omfatte forskjellige andre komponenter som additiver eller supplementer. Eksempler på farmasøytisk akseptable komponenter eller supplementer som anvendes i relevante omstendigheter omfatter antioksidanter, fri-radikal fjernende midler, peptider, vekstfaktorer, antibiotika, bakteriostatiske midler, immunosuppressiver, antikoaguleringsmidler, buffermidler, anti-inflammatoriske midler, anti-pyretika, tidsfrigjøringsbindemidler, anestetika, steroider, vitaminer, mineraler og kortikosteroider. Slike komponenter kan tilveiebringe ytterligere terapeutisk fordel, virker for å påvirke den terapeutiske virkningen av det farmasøytiske preparatet eller virker mot å forhindre enhver potensiell bivirkning som kan innføres som et resultat av administrering av det farmasøytiske preparatet.

Den passende dose av forbindelsen er den mengden som er effektiv for å forhindre forekomst av symptomene på lidelsen eller for å behandle noen symptomer på lidelsen som pasienten lider av. Ved "effektiv mengde", "terapeutisk mengde" eller "effektiv dose" menes den mengden som er tilstrekkelig til å fremkalle de ønskede farmakologiske eller terapeutiske effekter, og derfor resulterer i effektiv forebygging eller behandling av lidelsen.

Når en behandler en CNS lidelse, er en effektiv mengde forbindelse en mengde tilstrekkelig til å passere over pasientens blod-hjerne barrieren, til å binde til relevante reseptorer i pasientens hjerne og til å modulere aktiviteten av relevante nAChR undertyper (f.eks. tilveiebringe nevrotransmittersekresjon, og således resultere i effektiv forebygging eller behandling av lidelsen). Forebygging av lidelsen blir manifestert ved forsinket inntreden av symptomene på lidelsen. Behandling av lidelsen blir manifestert ved en reduksjon i symptomene forbundet med lidelsen eller en forbedring av tilbakekomsten av symptomene på lidelsen. Fortrinnsvis, er den effektive mengden tilstrekkelig til å oppnå det ønskede resultat, men utilstrekkelig til å forårsake merkbare bivirkninger.

Den effektive dosen kan variere, avhengig av faktorer så som tilstanden til pasienten, alvorlighetsgraden av symptomene på lidelsen og måten som det farmasøytiske preparatet blir administrert på. For humane pasienter, krever den

effektive dosen av typiske forbindelser generelt administrering av forbindelsen i en mengde tilstrekkelig til å modulere aktiviteten av relevante nAChR-er for å bevirke neurotransmitter (f.eks. dopamin) frigjøring, men mengden skulle være utilstrekkelig til å inducere effekter på skjelettmuskler og ganglia i noen betydelig grad. Den effektive dosen av forbindelser vil selvfølgelig avvike fra pasient til pasient, men inkluderer generelt mengder som starter hvor CNS effekter eller andre ønskede terapeutiske effekter forekommer men under mengden hvor muskulære effekter blir observert.

Forbindelsene, når de anvendes i effektive mengder i henhold til metoden beskrevet her, er selektive for visse relevante nAChR-er, men aktiverer ikke signifikant reseptorer forbundet med uønskede bivirkninger ved konsentrasjoner som minst er større enn de nødvendig for å frembringe frigjøringen av dopamin eller andre neurotransmittere. Med dette menes at en spesiell dose av forbindelse effektiv for forebygging og/eller behandling av en CNS lidelse er i det vesentlige ineffektiv for å fremkalle aktivering av visse ganglionsk-type nAChR-er ved konsentrasjon høyere enn 5 ganger, fortrinnsvis høyere enn 100 ganger og mer foretrukket høyere enn 1.000 ganger enn de nødvendig for modulering av neurotransmitterfrigjøring. Denne selektiviteten av visse forbindelser beskrevet her mot de ganglionisk-type reseptorene som er ansvarlig for kardiovaskulære bivirkninger blir demonstrert ved en mangel i evnen de forbindelsene har til å aktivere nikotinisk funksjon av adrenalt kromaffint vev ved konsentrasjoner større enn de nødvendig for aktivering av dopamin frigjøring.

Forbindelsene beskrevet her, når anvendt i effektive mengder i henhold til metodene beskrevet her, kan tilveiebringe noen grad av forebygging av progresjonen av CNS-lidelser, forbedre symptomer på CNS-lidelser og forbedre i noen utstrekning tilbakekomsten av CNS-lidelser. De effektive mengder av disse forbindelsene er typisk under terskelkonsentrasjonen som er nødvendig for å inducere enhver merkbar bivirkning, for eksempel de effektene som relaterer til skjelettmuskel. Forbindelsene kan administreres i et terapeutisk vindu hvor visse CNS-lidelser behandles og visse bivirkninger blir unngått. Ideelt, er den effektive dosen av forbindelsene beskrevet her tilstrekkelig til å gi de ønskede effekter på CNS-et men er utilstrekkelig (dvs. er ikke ved et høyt nok nivå) til å tilveiebringe uønskede bivirkninger. Fortrinnsvis, blir forbindelsene administrert ved en dose som er effektiv for behandling av CNS-lidelsene men mindre enn 1/5 og ofte

mindre enn 1/10, av mengden nødvendig for å fremkalle visse bivirkninger til noen betydelig grad.

Mest foretrukket, er effektive doser ved svært lave konsentrasjoner, hvor maksimale effekter er observert å forekomme, med et minimum av bivirkninger. Typisk, krever den effektive dosen av slike forbindelser generelt administrering av forbindelsen i en mengde på mindre enn 5 mg/kg pasientvekt. Ofte blir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administrert i en mengde fra mindre enn omkring 1 mg/kg pasientvekt og vanligvis mindre enn omkring 100 µg/kg pasientvekt, men ofte mellom omkring 10 µg til mindre enn 100 µg/kg pasientvekt. For forbindelser som ikke induserer effekter på muskel-type nikotiniske reseptorer ved lave konsentrasjoner, er den effektive dosen mindre enn 5 mg/kg pasientvekt; og ofte blir slike forbindelser administrert i en mengde fra 50 µg til mindre enn 5 mg/kg pasientvekt. Foregående effektive doser representerer typisk den mengden administrert som en enkel dose eller som én eller flere doser administrert over en 24-timers periode.

For humane pasienter, krever den effektive dosen av typiske forbindelser generelt administrering av forbindelsen i en mengde på minst omkring 1, ofte minst omkring 10 og ofte minst omkring 100 mg/24 timer/pasient. For humane pasienter, krever den effektive dosen av typiske forbindelser administrering av forbindelsen som generelt ikke overstiger omkring 500, ofte ikke overstiger omkring 400 og ofte ikke overstiger omkring 300 mg/24 timer/pasient. I tillegg, blir preparatene fordelaktig administrert ved en effektiv dose slik at konsentrasjonen av forbindelsen innen pasientens plasma normalt ikke overstiger 50 ng/ml, ofte ikke overstiger 30 ng/ml og ofte ikke overstiger 10 ng/ml.

III. Metoder for anvendelse av forbindelsene og/eller de farmasøytiske preparater

Forbindelsene kan anvendes for å behandle de typer av tilstander og lidelser som andre typer nikotiniske forbindelser er foreslått som terapeutiske midler for. Se for eksempel Williams et al., *Drug News Perspec.* **7**(4):205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1**(1):1 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5**(1):79 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**:1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**:1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**:390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**:1447 (1999);

Lavand'homme og Eisenbach, *Anesthesiology* **91**:1455 (1999); *Neuroscience* (1997), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40**(28):4169 (1997), Bannon et al., *Science* **279**:77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475 og U.S. Patenter nr. 5.583.140 til Bencherif et al., 5.597.919 til Dull et al. og 5.604.231 til Smith et al..

Mer spesielt, kan forbindelsene anvendes for å behandle de typer tilstander og lidelser for hvilke nikotinske forbindelser med selektivitet for $\alpha 7$ nAChR undertypen er foreslått som terapeutiske midler. Se for eksempel Leonard et al., *Schizophrenia Bulletin* **22**(3): 431 (1996), Freedman et al., *Biological Psychiatry* **38**(1):22 (1995), Heeschen et al., *J. Clin. Invest.* **100**: 527 (2002), Utsugisawa et al., *Molecular Brain Research* **106**(1-2): 88 (2002), U.S. Patentsøknad 2002/0016371, Levin og Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1**(4): 423 (2002)), O'Neill et al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1**(4): 399 (2002, Jeyarasasingam et al., *Neuroscience* **109**(2): 275 (2002)), Xiao et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (US)* **99**(12): 8360 (2002)), PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCT WO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT WO 02/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT WO 02/17358, Stevens et al., *Psychopharm.* **136**: 320 (1998), Dolle et al., *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **44**: 785 (2001) og Macor et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**: 319 (2001) og referanser deri.

Forbindelsene kan også anvendes som supplementterapi i kombinasjon med eksisterende terapier i håndteringen av ovennevnte typer sykdommer og lidelser. I slike situasjoner, er det foretrukket å administrere de aktive bestanddelene på en måte som minimerer effekter på nAChR undertyper så som de som er forbundet med muskel og ganglia. Dette kan oppnås ved målrettet medikamentlevering og/eller ved å regulere dosen slik at en ønsket effekt blir oppnådd uten å møte terskeldosen nødvendig for å oppnå betydelige bivirkninger. De farmasøytiske preparater kan anvendes for å forbedre ethvert av symptomene forbundet med disse tilstander, sykdommer og lidelser. Representative klasser av lidelser som kan behandles er beskrevet i detalj nedenfor.

Behandling av CNS-lidelser

Eksempler på tilstander og lidelser som kan behandles omfatter nevrologiske lidelser og nevrodegenerative lidelser og, spesielt, CNS-lidelser. CNS-lidelser kan være medikamentindusert; kan tilskrives genetisk predisponering, infeksjon eller traume; eller kan være av ukjent etiologi. CNS-lidelser omfatter

nevropsykiatriske lidelser, neurologiske sykdommer og mentale sykdommer og omfatter nevrodegenerative sykdommer, adferdsmessige lidelser, kognitive lidelser og kognitiv affektive lidelser. Det er mange CNS-lidelser hvis kliniske manifestasjoner blir tilskrevet CNS dysfunksjon (dvs. lidelser som er et resultat av ugunstige nivåer av neurotransmitterfrigjøring, uheldige egenskaper av neurotransmitterreseptorer og/eller ugunstig vekselvirkning mellom neurotransmittere og neurotransmitterreseptorer). Mange CNS-lidelser kan tilskrives en mangel på kolin, dopamin, norepinefrin og/eller serotonin.

Eksempler på CNS-lidelser som kan behandles i henhold til anvendelsene i foreliggende oppfinnelse omfatter pre-senil demens (tidlig inntreden Alzheimers sykdom), senil demens (demens av Alzheimers typen), Lewy-legeme demens, mikro-infarkt demens, AIDS-relatert demens, HIV-demens, multiple cerebrale infarkter, Parkinsonisme omfattende Parkinsons sykdom, Picks sykdom, progressiv supranukleær lammelse, Huntingtons chorea, tardiv dyskinesi, hyperkinesi, mani, oppmerksomhetssvikt lidelse, angst, depresjon, dysleksi, schizofreni depresjon, obsessive tvangslidelser, Tourettes syndrom, mild kognitiv svekkelse (MCI), alders-assosiert hukommelsessvikt (AAMI), premature amnesiske og kognitive lidelser som er aldersrelatert eller en konsekvens av alkoholisme eller immundefekt syndrom eller er forbundet med vaskulære lidelser, med genetiske endringer (så som for eksempel trisomi 21) eller med oppmerksomhetssvikt eller lærevansker, akutte eller kroniske nevrodegenerative tilstander så som amyotrofisk lateralsklerose, multippel sklerose, perifere nevrotrofier og cerebrale eller spinale traumer. I tillegg, kan forbindelsene anvendes for å behandle nikotinavhengighet og/eller andre adferdsmessige lidelser relatert til substanser som fører til avhengighet (f.eks. alkohol, kokain, heroin og opiater, psykostimulanter, benzodiazepiner og barbiturater).

Schizofreni er et eksempel på en CNS lidelse som er spesielt mottagelig for behandling ved å modulere $\alpha 7$ nAChR undertypen. Forbindelsene kan også administreres for å forbedre kognisjon og/eller tilveiebringe nevrobeskyttelse og disse anvendelsene er også spesielt mottagelige for behandling med forbindelser, så som forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, som er spesifikke for $\alpha 7$ nAChR undertypen.

Anti-inflammatoriske anvendelser

For høy inflammasjon og tumornekrosefaktorsyntese forårsaker sykdom og til og med dødelighet i en rekke sykdommer. Disse sykdommer inkluderer, men er ikke begrenset til, endotoksemi, sepsis, revmatoid artritt og irritert tarmsykdom. Nervesystemet, primært gjennom nervus vagus, er kjent for å regulere størrelsen av den medfødte immunrespons ved å inhibere frigjøringen av makrofag tumornekrosefaktor (TNF). Denne fysiologiske mekanisme er kjent som den "kolinerge anti-inflammatoriske bane" (se for eksempel Tracey, "The inflammatory reflex," *Nature*. **420**:853-9(2002)).

Den nikotiniske acetylkolinreseptor $\alpha 7$ underenheten er nødvendig for acetylkolin inhibering av makrofag TNF frigjøring og inhiberer også frigjøring av andre cytokiner. Agonister (eller, ved forhøyede doser, delvise agonister) ved den $\alpha 7$ -spesifikke reseptorundertypen kan inhibere den TNF-modulerte inflammatoriske responsen. Følgelig, kan de forbindelser beskrevet her som er $\alpha 7$ agonister anvendes for å behandle inflammatoriske lidelser karakterisert ved for høy syntese av TNF (Se også Wang et al., "Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation", *Nature*, **421**:384-8(2003)).

Inflammatoriske tilstander som kan behandles eller forhindres ved administrering av forbindelsene beskrevet her omfatter kronisk og akutt inflammasjon, psoriasis, gikt, akutt pseudogikt, akutt giktisk artritt, artritt, revmatoid artritt, osteoartritt, allotransplantatavvisning, kronisk transplantat avvisning, astma, aterosklerose, mononukleær-fagocyt avhengig lungeskade, idiopatisk pulmonal fibrose, atopisk dermatitt, kronisk obstruktiv pulmonal sykdom, voksen åndenødssyndrom, akutt brystsyndrom i sigdcelle sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerativ kolitt, akutt kolangitt, aftøs stomatitt, glomerulonefritt, lupus nefritt, trombose og graft vs. vert reaksjon.

Minimering av den inflammatoriske respons forbundet med bakterie og/eller virusinfeksjon

Mange bakterie- og/eller virusinfeksjoner er forbundet med bivirkninger forårsaket av dannelsen av toksiner og kroppens naturlige respons på bakteriene eller virus og/eller toksinene. Eksempler på slike bakterieinfeksjoner omfatter miltbrann, botulisme og sepsis. Som beskrevet over, involverer kroppens respons til infeksjon ofte generering av en betydelig mengde TNF og/eller andre cytokiner. Over-ekspressjonen av disse cytokinene kan resultere i betydelig skade, så som

septisk sjokk (når bakteriene er sepsis), endotoksisk sjokk, urosepsis og toksisk sjokk syndrom.

Cytokin ekspresjon blir mediert ved $\alpha 7$ nAChR-en og kan inhiberes ved administrering av agonister eller delvise agonister av disse reseptorer. De forbindelsene som er beskrevet her som er agonister eller delvise agonister av disse reseptorene kan derfor anvendes for å minimere den inflammatoriske respons forbundet med bakterieinfeksjon, så vel som virale og fungale infeksjoner. Visse av forbindelsene selv kan også ha antimikrobielle egenskaper.

Disse forbindelsene kan også anvendes som supplerende terapi i kombinasjon med eksisterende terapier for å håndtere bakterielle, virale og fungale infeksjoner, så som antibiotika, antiviraler og antifungaler. Antitoksiner kan også anvendes for å binde til toksiner produsert av de infeksiøse agenser og tillater de bundne toksiner å passere gjennom kroppen uten generering av en inflammatorisk respons. Eksempler på antitoksiner er beskrevet, for eksempel i U.S. Patent nr. 6.310.043 til Bundle *et al.*, inntatt her ved referanse. Andre midler effektive mot bakterielle og andre toksiner kan være effektive og deres terapeutiske effekt kan bli komplementert ved samadministrering med forbindelsene beskrevet her.

Analgetiske anvendelser

Forbindelsene kan administreres for å behandle og/eller forhindre smerte, inkludert nevrologisk, nevropatisk og kronisk smerte. Den analgetiske aktivitet av forbindelser beskrevet her kan demonstreres i modeller av vedvarende inflammatorisk smerte og av nevropatisk smerte, utført som beskrevet i U.S. publisert patentsøknad nr. 20010056084 A1 (Allgeier *et al.*) (*f.eks.* mekanisk hyperalgesi i den fullstendige Friends adjuvans rottemodell av inflammatorisk smerte og mekanisk hyperalgesi i mus partiell hofte-nerve ligering modellen av nevropatisk smerte).

Den analgetiske effekt er egnet for behandling av smerte av forskjellig opphav eller etiologi, spesielt i behandling av inflammatorisk smerte og assosiert hyperalgesi, nevropatisk smerte og assosiert hyperalgesi, kronisk smerte (*f.eks.* alvorlig kronisk smerte, post-operativ smerte og smerte forbundet med forskjellige tilstander inkludert kreft, angina, nyre- eller gallekolikk, menstruasjon, migrene og gikt). Inflammatorisk smerte kan være av ulike opphav, omfattende artritt og revmatoid sykdom, teno-synovitt og vaskulitt. Nevropatisk smerte omfatter trigeminal eller herpetisk nevralgi, diabetisk nevropati smerte, kausalgi, smerte i nedre del av ryggen og deafferensieringssyndromer så som pleksus brachialis avrivning.

Inhibering av Neovaskularisering

$\alpha 7$ nAChR-en er også forbundet med neovaskularisering. Inhibering av neovaskularisering, for eksempel ved administrering av antagonist (eller ved visse doser, delvise agonister) av $\alpha 7$ nAChR-en kan behandle eller forhindre tilstander karakterisert ved uønsket neovaskularisering eller angiogenese. Slike tilstander kan omfatte de karakterisert ved inflammatorisk angiogenese og/eller iskemi-indusert angiogenese. Neovaskularisering forbundet med tumorvekst kan også inhiberes ved administrering av de forbindelser beskrevet her som virker som antagonist eller delvise agonister av $\alpha 7$ nAChR.

Spesifikk antagonisme av $\alpha 7$ nAChR-spesifikk aktivitet reduserer den angiogene respons på inflammasjon, iskemi og neoplasi. Veiledning angående passende dyremodellsystemer for å evaluere forbindelsene beskrevet her kan finnes, for eksempel i Heeschen, C. *et al.*, "A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine reseptors," *J. Clin. Invest.* **110(4)**:527-36 (2002), inntatt her ved referanse angående presentasjon av $\alpha 7$ -spesifikk inhibering av angiogenese og cellulær (*in vitro*) og dyremodellering av angiogen aktivitet relevant til human sykdom, spesielt Lewis lungetumor modellen (*in vivo*, hos mus – se, spesielt, sidene 529 og 532-533).

Representative tumortyper som kan behandles ved anvendelse av forbindelsene beskrevet her inkluderer NSCLC, eggstokk-kreft, pankreatisk kreft, brystkarsinom, kolonkarsinom, rektumkarsinom, lungekarsinom, orofarynkskarsinom, hypofarynkskarsinom, spiserørkarsinom, magekarsinom, bukspyttkjertelkarsinom, leverkarsinom, galleblærekarsinom, gallegangkarsinom, tynntarmkarsinom, urinrørkarsinom, nyrekarsinom, blærekarsinom, urotelikarsinom, kvinnelig genitalkanalkarsinom, livmorhalskarsinom, livmorkarsinom, eggstokk-karsinom, koriokarsinom, svangerskaps tropoblastisk sykdom, mannlig genitalkanalkarsinom, prostatakarsinom, seminal blærekarsinom, testikkelkarsinom, kjønnselle tumorer, endokrin kjertel karsinom, tyroidkarsinom, adrenalkarsinom, hypofysekarsinom, hudkarsinom, hemangiomer, melanomer, sarkomer, ben og myk vev sarkom, Kaposis sarkom, tumorer i hjernen, tumorer i nervene, tumorer i øynene, tumorer i hjernehinne, astrocytomer, gliomer, glioblastomer, retinoblastomer, nevromer, nevroblastomer, Schwannomer, meningiomer, faste tumorer som oppstår fra hematopoetisk ondartede sykdommer (så som leukemier, kloromer,

plasmacytomer og plakkene og tumorene av mykose fungoider og hud-T-celle lymfom/leukemi) og faste tumorer som oppstår fra lymfomer.

Forbindelsene kan også administreres sammen med andre former for anti-kreftbehandling, omfattende samadministrering med antineoplastiske antitumor-midler så som cis-platin, adriamycin, daunomycin og lignende og/eller anti-VEGF (vaskulær endotel-vekstfaktor) midler, ettersom sådanne er kjent på området.

Forbindelsene kan administreres på en slik måte at de er målrettet til tumorstedet. For eksempel kan forbindelsene administreres i mikrokuler, mikropartikler eller liposomer konjugert til forskjellige antistoffer som styrer mikropartiklene til tumoren. I tillegg, kan forbindelsene være til stede i mikrokuler, mikropartikler eller liposomer som har passende størrelse til å passere gjennom arteriene og venene, men avsettes i kapillærsjikt som omgir tumorer og administrere forbindelsene lokalt til tumoren. Slike medikamentleveringsanordninger er kjent på området.

Andre Lidelser

I tillegg til behandling av CNS-lidelser, inflammatoriske lidelser og neovasculære lidelser og inhibering av smerteresponsen, kan forbindelsene også anvendes for å forhindre eller behandle visse andre tilstander, sykdommer og lidelser. Eksempler inkluderer autoimmune lidelser så som Lupus, lidelser forbundet med cytokinfrigjøring, kakeksi sekundært infeksjon (*f.eks.* som forekommer i AIDS, AIDS-relatert kompleks og neoplasi), så vel som de indikasjoner angitt i PCT WO 98/25619. Forbindelsene kan også administreres for å behandle kramper så som de som er symptomatiske for epilepsi og for å behandle tilstander så som syfillis og Creutzfeld-Jakob sykdom.

De følgende eksempler er gitt for ytterligere å illustrere foreliggende oppfinnelse.

IV. Synteseeksempler

De følgende synteseeksempler er gitt for å illustrere foreliggende oppfinnelse. I disse eksemplene, er alle deler og prosentdeler på vektbasis, hvis det ikke er bemerket på annen måte. Reaksjonsutbytter er angitt i molprosentdeler.

Det første trinnet i syntetisering av de interessante forbindelsene er å syntetisere 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan-3-on, som beskrevet nedenfor:

Referanseeksempel

2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on

Kaliumhydroksid (56 g, 0,54 mol) ble oppløst i metanol (420 ml). 3-Kinuklidinon hydroklorid (75 g, 0,49 mol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 min ved omgivelsestemperatur. 3-pyridinkarboksaldehyd (58 g, 0,54 mol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble gul i løpet av denne perioden, mens faste stoffer danner kake på kolbeveggene. De faste stoffene ble skrapet fra veggene og brokkene brutt opp. Med rask omrøring, ble vann (390 ml) tilsatt. Når de faste stoffene hadde blitt oppløst, ble blandingen avkjølt ved 4°C natten over. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og lufttørket for å oppnå 80 g gult fast stoff. En andre "høstning" (8 g) ble oppnådd ved konsentrasjon av filtratet til ~10% av dets tidligere volum og avkjøling ved 4°C natten over. Begge høstningene var tilstrekkelig rene for ytterligere transformasjon (88 g, 82%).

Referanseeksempel

2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on

2-((3-pyridinyl)metylen)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on (20 g, 93 mmol) ble suspendert i metanol (200 ml) og behandlet med 46 ml 6N HCl. 10% Palladium på karbon (1,6 g) ble tilsatt og blandingen ble ristet under 172 kPa (25 psi) hydrogen i 16 timer. Blandingens filtrert gjennom Celitt og løsemiddel fjernet fra filtratet ved rotasjonsinndampning, for å gi ubearbeidet 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on hydroklorid som en hvit gummi (20 g). Denne ble behandlet med 2N NaOH (50 ml) og kloroform (50 ml) og omrørt i en time. Kloroformlaget ble separert og den vandige fasen ble behandlet med 2N NaOH, nok til å heve pH til 10 (omkring 5 ml) og mettet vandig NaCl (25 ml). Dette ble ekstrahert med kloroform (3 x 10 ml) og de samlede ekstrakter ble tørket (MgSO₄) og konsentrert ved rotasjonsinndampning. Residuet (18 g) ble oppløst i varm eter (320 ml) og avkjølt til 4°C. Det hvite, faste stoffet ble filtrert fra, vasket med en liten porsjon kald eter og lufttørket. Konsentrasjon av filtratet til ~10% av dets tidligere volum og avkjøling ved 4°C produserte en andre høstning. Et kombinert utbytte på 16 g (79%) ble oppnådd.

2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-onen kan deretter anvendes for å produsere skjelettene (scaffolds) som de gjenværende eksempler ble

syntetisert fra. Syntesen av de tre skjelettene (scaffolds) og deres separering til individuelle enantiomerer ble oppnådd ved de følgende prosedyrer.

Referanseeksempel

Ramme 1: 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol

I henhold til metoden angitt av Warawa et al., *J. Med. Chem.* **17(5)**: 497 (1974), ble en 250 ml tre-hals rundbunnet kolbe utstyrt med en Vigreux kolonne og destillasjonshode. 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on (3,00 g, 13,9 mmol), isopropanol (165 ml), aluminium isopropoksid (10,4 g, 50,9 mmol) og fire kokespon ble satt til kolben. Blandingen ble langsomt destillert under nitrogen, destillatet blir samlet opp over en 3 timers periode. Når destillatet ikke lenger viste tilstedeværelsen av aceton (ved 2,4-dinitrofenylhydrazon dannelse), ble destilleringen stanset og reaksjonsblandingen avkjølt til omgivelsestemperatur. De flyktige stoffene ble fjernet ved rotasjonsinndampning og det gelatinenøse residuet ble fortynnet med mettet vandig NaCl (50 ml) og 50% vandig NaOH (10 ml). Blandingen ble deretter ekstrahert med kloroform (3 x 25 ml) og ekstraktene ble samlet, tørket over MgSO₄ og konsentrert ved rotasjonsinndampning. Den resulterende ravgule oljen ble et krem-farget fast stoff (3,02 g, 99,7% utbytte) etter høyvakuum behandling. GCMS analyse viste at produktet er en 93:7 blanding av diastereomerene. At den *cis* relative konfigurasjon av 2-[(pyridin-3-yl)metyl]kinuklidin-3-ol var hoveddiastereomeren ble etablert ved sammenligning av de 3-H kjemiske skiftene med tilsvarende kjemiske skift av *cis*- og *trans*-2-(arylmetyl)kinuklidin-3-oler (Warawa og Campbell, *J. Org. Chem.* **39(24)**: 3511 (1974)).

Referanseeksempel

(R,R) og (S,S)-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol

En blanding av (*cis*)-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (1,97 g, 9,04 mmol), N,N-dicykloheksylkarbodiimid (3,73 g, 18,1 mmol), 4-dimetylaminopyridin (55 mg, 0,40 mmol), (*S*)-2-metoksy-2-fenyleddisyre (3,00 g, 18,1 mmol) og vannfri diklormetan (125 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur under nitrogen i 24 timer. Det utfelte N,N-dicykloheksylurea ble filtrert fra reaksjonsblandingen og filtratet ble ekstrahert sekvensielt med vann (200 ml), mettet vandig NaHCO₃ (200 ml) og mettet vandig NaCl (200 ml). Det organiske laget ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert, for å gi en mørk oransje olje (4,45 g). En porsjon (4,2 g) av denne diastereomere blandingen ble oppløst i acetonitril (8,4 ml) og separert, i porsjoner, ved preparativ HPLC, ved anvendelse av 90:10:0,1 acetonitril/

vann/trifluoreddiksyre som elueringsmiddel. Diastereomerene viste retensjonstider på 3,8 min og 4,5 min. De tilsvarende fraksjoner fra de forskjellige injeksjoner ble samlet og konsentrert, for å gi henholdsvis 1,1 g (56% utbytte) og 0,70 g (36% utbytte), som klare, fargeløse oljer. LCMS analyse av de løsemiddelfrie estere bekreftet effektiviteten av deres separering, som viser diastereomer renheter på 92% (for 3,8 min fraksjonen) og 95% (for 4,5 min fraksjonen).

I separate kolber, ble porsjoner (0,175 g, 0,477 mmol) av hver av diastereomerene oppløst i metanol (2,5 ml) og behandlet med løsninger av KOH (0,20 g, 3,6 mmol) i metanol (3 ml). Disse blandingene ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Metanolen ble fjernet ved inndampning og residuene ble fortennet med en blanding av mettet vandig NaCl (2 ml) og 50% NaOH (1 ml) og deretter ekstrahert med kloroform (3 x 5 ml). For hver av hydrolysene, ble de organiske lagene samlet, tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert. Dette ga 0,061 g (59% utbytte) av enantiomeren avledet fra 3,8 min toppen og 0,056 g (54% utbytte) av enantiomeren avledet fra 4,5 min toppen. Begge var klare, fargeløse oljer.

Referanseeksempel

Ramme 2: 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan

Til en omrørt løsning av 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on (3,00 g, 13,9 mmol) i tørr metanol (20 ml), under nitrogen, ble det tilsatt en 1 M løsning av ZnCl₂ i eter (2,78 ml, 2,78 mmol). Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 30 min, ble denne blandingen behandlet med fast ammonium formiat (10,4 g, 167 mmol). Etter omrøring enda en time ved omgivelsestemperatur, ble fast natriumcyanoborhydrid (1,75 g, 27,8 mmol) tilsatt i porsjoner. Reaksjonen ble deretter omrørt ved omgivelsestemperatur natten over og avsluttet ved tilsetning av vann (~ 5 ml). Den quenchede reaksjonen ble fordelt mellom 5 M NaOH (10 ml) og kloroform (20 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med kloroform (20 ml) og kombinerte organisk lag ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert. Dette etterlot 2,97 g gul gummi. GC/MS analyse viste at produktet var en 90:10 blanding av *cis* og *trans* aminene, sammen med et spor av den tilsvarende alkohol (98% masse gjenvinning).

Referanseeksempel

(R,R) og (S,S)-3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan

Di-p-toluoyl-D-vinsyre (5,33 g, 13,8 mmol) ble satt til en omrørt løsning av ubearbeidet 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (6,00 g, 27,6

mmol 9:1 *cis/trans*) i metanol (20 ml). Etter fullstendig oppløsning, ble den klare løsningen deretter konsentrert til et fast masse ved rotasjonsinndampning. Det faste stoffet ble oppløst i en minimumsmengde av kokende metanol (~5 ml). Løsningen ble avkjølt langsomt, først til omgivelsestemperatur (1 time), deretter i ~ 4 timer ved 5°C og til slutt ved -5°C natten over. Det utfelte saltet ble samlet ved sugefiltrering og omkrystallisert fra 5 ml metanol. Tørring etterlot 1,4 g hvitt fast stoff, som ble fordelt mellom kloroform (5 ml) og 2 M NaOH (5 ml). Kloroformlaget og en 5 ml kloroformekstrakt av det vandige laget ble samlet, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert, for å gi en fargeløs olje (0,434 g). Den enantiomere renhet av denne frie basen ble bestemt ved omdannelse av en porsjon til dens N-(tert-butoksykarbonyl)-L-prolinamid, som deretter ble analysert for diastereomer renhet (98%) ved anvendelse av LCMS.

Moderluten fra den innledende krystallisering ble gjort basisk (~ pH 11) med 2 M NaOH og ekstrahert to ganger med kloroform (10 ml). Kloroformekstraktener ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert, for å gi en olje. Dette aminet (3,00 g, 13,8 mmol) ble oppløst i metanol (10 ml) og behandlet med di-p-toluoyl-L-vinsyre (2,76 g, 6,90 mmol). Blandingen ble oppvarmet for å hjelpe oppløsning og deretter avkjølt langsomt til -5°C, hvor den forble natten over. Bunnfallet ble samlet ved sugefiltrering, omkrystallisert og tørket. Dette etterlot 1,05 g hvitt fast stoff. Saltet ble omdannet til den frie basen som beskrevet ovenfor for den andre isomeren (utbytte = 0,364 g) og den enantiomere renhet (97%) ble bedømt ved anvendelse av prolinamidmetoden, beskrevet ovenfor.

Referanseeksempel

Ramme 3: 3-aminometyl-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan

2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on (2,16 g, 0,01 mol), metylamin (25 ml, 0,05 mol) og sinkklorid (5 ml, 0,005 mol) ble satt til tørr metanol (30 ml) og omrørt ved romtemperatur i 30 min. Deretter, ble natriumcyanoborhydrid (30 ml, 1,0 M i THF) tilsatt forsiktig og blandingen omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Blandingen ble regulert til pH 10 ved anvendelse av 2 N kaliumhydroksid og deretter ble løsemidlet fjernet ved rotasjonsinndampning. Residuet ble ekstrahert med kloroform (3 x 50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert ved rotasjonsinndampning, for å gi det ubearbeidede ønskede amin som en lysegul olje (2,40 g, 83% utbytte). Produktet ble tatt videre til neste trinn uten ytterligere rensning.

Det følgende eksempel beskriver syntesen av forskjellige 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl N-arylkarbamater, som er bygget på Skjelett 1. Tabell 1 viser en liste av forskjellige forbindelser innen dette eksemplet som ble syntetisert.

Eksempel 1: 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl N-arylkarbamater

Forskjellige aryl isocyanater (0,2 mmol) ble kombinert med 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (0,2 mmol) i vannfri toluen (1 ml). Reaksjonsblandningene ble varmet ved 100°C i 3 timer og konsentrert ved sentrifugal inndampning. Residuene ble oppløst i DMF (0,5 ml) og rensset ved HPLC på en C18 silikagel kolonne, ved anvendelse av acetonitril/vann gradienter inneholdende 0,05% trifluoreddiksyre som elueringsmiddel. Forbindelser ble isolert som trifluoracetatsalter og karakterisert ved LCMS. Alle forbindelser viste passende molekylærioner og fragmenteringsmønstre. De med 90% eller mer renhet ble levert for biologisk evaluering. Valgte forbindelser ble analysert ved NMR spektroskopi, som bekreftet deres strukturelle tilordninger.

Tabell 1

Forbindelse #	Forbindelsesnavn	Ber. FB Masse	LCMS Masse (MH ⁺)
1	2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo-[2.2.2]okt-3-yl N-(4-bromfenyl)karbamater	416,321	418,17 (⁸¹ Br)
2	2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl N-fenylkarbamater	337,425	338,34
3	2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo-[2.2.2]okt-3-yl N-(4-fluorfenyl)karbamater	355,416	356,30
4	2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo-[2.2.2]okt-3-yl N-(4-metoksyfenyl)karbamater	367,452	368,4
5	2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo-[2.2.2]okt-3-yl N-(4-metyltiofenyl)-karbamater	383,516	384,29
6	Levorotatorisk 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-	337,425	338,36

	azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl N-fenylkarbamat		
7	Dekstorrotatorisk 2-((3-pyridinyl) metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl N-fenylkarbamat	337,425	338,37

Oppskalering av 2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl (N-(4-bromfenyl)karbamat hydroklorid (Forbindelse 1)

2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (0,218 g, 1,00 mmol) og p-bromfenylisocyanat (0,198 g, 1,00 mmol) ble suspendert i vannfri toluen (2 ml) og varmet ved 180°C i 5 min (mikrobølgereaktor). De flyktige stoffene ble fjernet ved rotasjonsinndampning og residuet ble rensset ved "flash" (silikagel) kolonnekromatografi, ved anvendelse av først kloroform/heksan/metanol/ammoniakk (68:25:7:1) og deretter kloroform/metanol/ammoniakk (90:10:1) som elueringsmiddel. Konsentrering av valgte fraksjoner ga 0,260 g (62,5% utbytte) fargeløs olje, som dannet et voksaktig hvitt fast stoff ved henstand ved omgivelsestemperatur. NMR analyse bekreftet at materialet var overveiende cis diastereomeren. Dette materialet ble oppløst i 4 M HCl i dioksan og konsentrert til tørrhet, hvilket etterlater et hygroskopisk hvitt fast stoff.

Det følgende eksempel beskriver syntesen av forskjellige N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)arylkarboksamider, som er bygget på Skjelett 2 viser en liste av forskjellige forbindelser innen dette eksemplet som ble syntetisert.

Eksempel 2: N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)arylkarboksamider

Difenylklorfosfat (0,3 mmol) ble tilsatt dråpevis til løsninger av forskjellige arylkarboksylsyrer (0,3 mmol) og trietylamin (0,3 mmol) i tørr diklormetan (1 ml). Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 1 time, ble en løsning av 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (0,3 mmol) og trietylamin (0,6 mmol) i tørr diklormetan (0,5 ml) satt til hver av de blandede anhydridløsninger. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur, deretter fortennet med kloroform (2 ml) og vasket med 5 M NaOH (2 ml). De organiske lagene ble konsentrert under redusert trykk og residuene ble oppløst i metanol (0,5 ml) og rensset ved HPLC på en C18 silikagel kolonne, ved anvendelse av aceto-

nitril/vann gradienter inneholdende 0,05% trifluoreddiksyre som elueringsmiddel. Forbindelser ble isolert som trifluoracetatsalter og karakterisert ved LCMS. Alle forbindelser viste passende molekylærioner og fragmenteringsmønstre. De med 90% eller større renhet ble levert for biologisk evaluering. Valgte forbindelser ble analysert ved NMR spektroskopi, som bekreftet deres strukturelle tilordninger.

Tabell 2

Forbindelse #	Forbindelsesnavn	Ber. FB Masse	LCMS Masse (MH ⁺)
8	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-4-fluorbenzamid	339,416	340,31
9	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)benzofuran-2-karboksamid	361,448	362,33
10	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-4-brombenzamid	400,322	402,25 (⁸¹ Br)
11	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-4-fenyltiobenzamid	429,589	430,30
12	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-5-metyltiotiofen-2-karboksamid	373,543	374,32
13	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)benzamid	321,426	322,35
14	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3-metoksybenzamid	351,452	352,37
15	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3-brombenzamid	400,322	402,24 (⁸¹ Br)

Oppskalering av N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-yl)benzofuran-2-karboksamid (Forbindelse 9)

Difenylklorfosfat (0,35 ml, 0,46 g, 1,69 mmol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av arylkarboksylsyren (0,280 g, 1,73 mmol) og trietylamin (0,24 ml, 0,17 g, 1,7 mmol) i tørr diklormetan (5 ml). Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 30 min, ble en løsning av 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan

(0,337 g, 1,55 mmol) og trietylamin (0,24 ml, 0,17 g, 1,7 mmol) i tørr diklormetan (5 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur og deretter behandlet med 10% NaOH (1 ml). Tofaseblandingen ble separert ved fasefiltrering og det organiske laget ble konsentrert på en Genevac sentrifugalfordamper. Residuet ble oppløst i metanol (6 ml) og rensset ved HPLC på en C18 silikagel kolonne, ved anvendelse av en acetonitril/vann gradient inneholdende 0,05% trifluoreddiksyre som elueringsmiddel. Konsentrering av valgte fraksjoner ga 0,310 g (42% utbytte) av et hvitt pulver (95% rent ved GCMS).

Det følgende eksempel beskriver syntesen av forskjellige N-Aryl-N'-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-yl)urinstoffer, som er bygget på Skjelettene 2 og 3. Tabell 3 viser en liste av forskjellige forbindelser innen dette eksemplet som ble syntetisert.

Eksempel 3: N-Aryl-N'-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-yl)urinstoffer

Forskjellige arylisocyanater (0,3 mmol) ble omrørt med 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan (0,3 mmol) i kloroformløsning (1 ml) i 48 timer ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuene ble oppløst i metanol (0,5 ml) og rensset ved HPLC på en C18 silikagelkolonne, ved anvendelse av acetonitril/vann gradienter inneholdende 0,05% trifluoreddiksyre som elueringsmiddel. Forbindelser ble isolert som trifluoracetatsalter og karakterisert ved LCMS. Alle forbindelser viste passende molekylær ioner og fragmenteringsmønstre. De med 90% eller større renhet ble levert for biologisk evaluering. Valgte forbindelser ble analysert ved NMR spektroskopi, som bekreftet deres strukturelle tilordninger.

Forbindelser som har en metylgruppe på nitrogenet i nabostilling til kinuklidinringen ble fremstilt, ved den samme prosedyre som beskrevet ovenfor for usubstituerte urinstoffer, ved anvendelse av Skjelett 3.

Tabell 3

Forbindelse #	Forbindelsesnavn	Ber. FB Masse	LCMS Masse (MH ⁺)
16	N-fenyl-N'-(2-((3-pyridinyl) metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)urinstoff	336,440	337,39
17	N-(4-fenoksyfenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)-metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)-urinstoff	428,539	429,36
18	N-(4-metyltiofenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)-metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)-urinstoff	382,532	383,34
19	N-(3-fluorfenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)-metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)-urinstoff	354,431	355,35
20	N-(4-bromfenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)-metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)-urinstoff	415,337	417,22 (⁸¹ Br)
21	N-(2-metoksyfenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)-metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)urinstoff	366,467	367,34
22	N-(2,4-dimetoksyfenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)urinstoff	396,493	397,37
23	N-(3,4-diklorfenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)-metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)-urinstoff	405,331	405,23 (³⁵ Cl)
24	N-(4-metoksyfenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)urinstoff	366,467	367,34
25	N-(4-dimetylaminofenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)urinstoff	379,509	380,40
26	N-fenyl-N'-metyl-N'-(2-((3-pyridinyl)-metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)-urinstoff	350,468	351,42
27	N-(4-bromfenyl)-N'-metyl-N'-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2]okt-3-yl)urinstoff	429,364	431,26 (⁸¹ Br)

Det følgende eksempel beskriver syntesen av forskjellige N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)cinnamamider, som er bygget på Skjelett 2. Tabell 4 viser en liste av forskjellige forbindelser innen dette eksemplet som ble syntetisert.

Eksempel 4: N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)cinnamamider

Til en omrørt løsning av trietylamin (25 ml) i tørr diklormetan (0,5 ml) ble det tilsatt 3-amino-2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (0,040 g, 0,18 mmol). Blandingen ble avkjølt til 0°C og omrørt i 30 min. Deretter ble forskjellige cinnamoylklorider (0,18 mmol) tilsatt og blandingene ble omrørt ved 0°C i 30 min, deretter varmet til romtemperatur og rørt natten over. Blandingene ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ løsning (25 ml) og kloroform (25 ml). De organiske lagene ble vasket med saltvann (3 x 5 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert ved rotasjonsinn-dampning. Residuene ble oppløst i metanol (0,5 ml) og rensert ved HPLC på en C18 silikagelkolonne, ved anvendelse av acetonitril/vann gradienter inneholdende 0,05% trifluoreddiksyre som elueringsmiddel. Forbindelser ble isolert som trifluoracetatsalter og karakterisert ved LCMS. Alle forbindelser viste passende molekylærioner og fragmenteringsmønstre. De med 90% eller større renhet ble levert for biologisk evaluering. Valgte forbindelser ble analysert ved NMR spektroskopi, som bekreftet deres strukturelle tilordninger.

Tabell 4

Forbindelse #	Forbindelsesnavn	Ber. FB Masse	LCMS Masse (MH ⁺)
28	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-yl)3-fenylprop-2-enamid	347,464	348,16
29	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-yl)-3-(4-klorfenyl)prop-2-enamid	381,909	382,26
30	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-yl)-3-(4-bromfenyl)prop-2-enamid	426,360	428,20 (⁸¹ Br)
31	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-yl)-3-(3-hydroksyfenyl)prop-2-enamid	363,463	364,35
32	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-yl)-3-(3-metoksyfenyl) prop-2-enamid	377,491	378,32
33	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-yl)-3-(2-fluorfenyl)prop-2-enamid	365,454	366,33
34	N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-yl)-3-(2-hydroksyfenyl)prop-2-enamid	363,463	364,35

V. Biologiske forsøk

Eksempel 5: Radioligand-binding ved CNS nAChR-er

$\alpha 4\beta 2$ nAChR Undertype

Rotter (hunner, Sprague-Dawley), som veier 150-250 g, ble holdt på en 12 timers lys/mørke syklus og ble tillatt fri tilgang til vann og mat levert av PMI Nutrition International, Inc. Dyr ble anestesert med 70% CO₂, deretter halshugget. Hjerner ble fjernet og plassert på en iskald platform. Hjernebarken ble fjernet og plassert i 20 volumer (vekt:volum) iskald preparativ buffer (137 mM NaCl, 10,7 mM KCl, 5,8 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES (fri syre), 5 mM jodacetamid, 1,6 mM EDTA, pH 7,4); PMSF, oppløst i metanol til en sluttkonsentrasjon på 100 µM, ble tilsatt og suspensjonen ble homogenisert med Polytron. Homogenatet ble sentrifugert ved 18.000 x g i 20 min ved 4°C og den resulterende pellet ble resuspendert i 20 volumer iskaldt vann. Etter 60 min inkubering på is, ble en ny pellet samlet opp ved sentrifugering ved 18.000 x g i 20 min ved 4°C. Den endelige pellet ble resuspendert i 10 volumer buffer og lagret ved -20°C. På forsøksdagen, ble vev tint, sentrifugert ved 18.000 x g i 20 min og deretter resuspendert i iskald PBS (Dulbeccos fosfatbufret saltløsning, 138 mM NaCl, 2,67 mM KCl, 1,47 mM KH₂PO₄, 8,1 mM Na₂HPO₄, 0,9 mM CaCl₂, 0,5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7,4) til en sluttkonsentrasjon på omtrent 4 mg protein/ml. Protein ble bestemt ved metoden ifølge Lowry et al., *J. Biol. Chem.* **193**: 265 (1951), ved anvendelse av bovint serumalbumin som standarden.

Bindingen av [³H]nikotin ble målt ved anvendelse av en modifikasjon av metodene til Romano et al., *Science* **210**: 647 (1980) og Marks et al., *Mol. Pharmacol.* **30**: 427 (1986). [³H]nikotin (Spesifikk Aktivitet = 81,5 Ci/mmol) ble oppnådd fra NEN Research Products. Bindingen av [³H]nikotin ble målt ved anvendelse av en 3 timers inkubering ved 4°C. Inkuberinger ble utført i 48-brønn mikrotiter plater og inneholdt omkring 400 µg protein pr. brønn i et endelig inkuberingsvolum på 300 µl. Inkuberingsbufferen var PBS og sluttkonsentrasjonen av [³H]nikotin var 5 nM. Bindingsreaksjonen ble avsluttet ved filtrering av proteinet inneholdende bundet ligand på glassfiberfiltre (GF/B, Brandel) ved anvendelse av en Brandel vevshøster ved 4°C. Filtre ble gjennombløttet i deionisert vann inneholdende 0,33 % polyetylenimin for å redusere uspesifikk binding. Hvert filter ble

vasket med iskald buffer (3 x 1 ml). Uspesifikk binding ble bestemt ved inklusjon av 10 μM ikke-radioaktiv L-nikotin (Acros Organics) i valgte brønner.

Inhibering av [^3H]nikotin binding ved testforbindelser ble bestemt ved å inkludere syv forskjellig konsentrasjoner av testforbindelsen i valgte brønner. Hver konsentrasjon ble replikert in triplo. IC_{50} verdier ble beregnet som konsentrasjonen av forbindelse som inhiberte 50 prosent av spesifikk [^3H]nikotin binding. Inhiberingskonstanter (K_i verdier), angitt i nM, ble beregnet fra IC_{50} verdiene ved anvendelse av metoden ifølge Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* **22**: 3099 (1973).

For innledende "screening", ble en enkelt konsentrasjon av testforbindelser testet i det ovennevnte forsøksformatet med de følgende modifikasjoner. Bindingen av [^3H]epibatidin ble målt. [^3H]epibatidinen (Spesifikk aktivitet = 48 Ci/mmol) ble oppnådd fra NEN Research Products. Bindingen av [^3H]epibatidin ble målt ved anvendelse av en 2 timers inkubering ved 21°C (romtemperatur). Inkuberinger ble utført i 96-brønn Millipore Multiscreen (MAFB) plater inneholdende omkring 200 μg protein pr. brønn i et endelig inkuberingsvolum på 150 μl . Inkuberingsbufferen var PBS og sluttkonsentrasjonen av [^3H]epibatidin var 0,3 nM. Bindingsreaksjonen ble avsluttet ved filtrering av proteinet inneholdende bundet ligand på glassfiber filterbasen av Multiscreen platene. Filtere ble gjennombløttet i de-ionisert vann inneholdende 0,33% polyetylenimin for å redusere uspesifikk binding. Hvert filter ble vasket med iskald buffer (3 x 0,25 ml). Uspesifikk binding ble bestemt ved inklusjon av 10 μM ikke-radioaktiv L-nikotin (Acros Organics) i valgte brønner. Enkeltkonsentrasjonen av testforbindelse var 5 μM og testing ble utført in triplo. 'Aktive' forbindelser ble definert som forbindelser som inhiberte bindingen av [^3H]epibatidin til reseptoren med minst 50% sammenlignet med bindingen av [^3H]epibatidin i fravær av konkurrent. For de forbindelser som er funnet å være aktive i enkeltpunktundersøkelsen, ble inhiberingskonstantene (K_i verdiene) bestemt som beskrevet i de tidligere avsnitt i dette avsnittet.

$\alpha 7$ nAChR Undertype

Rotter (hunner, Sprague-Dawley), som veier 150-250 g, ble holdt på en 12 timers lys/mørke syklus og ble tillatt fri tilgang til vann og mat levert av PMI Nutrition International, Inc. Dyr ble anestesert med 70% CO_2 , deretter halshugget. Hjerner ble fjernet og plassert på en iskald platform. Hippocampus ble fjernet og

plassert i 10 volumer (vekt:volum) iskald preparativ buffer (137 mM NaCl, 10,7 mM KCl, 5,8 mM KH_2PO_4 , 8 mM Na_2HPO_4 , 20 mM HEPES (fri syre), 5 mM jodacetamid, 1,6 mM EDTA, pH 7,4); PMSF, oppløst i metanol til en sluttkonsentrasjon på 100 μM , ble tilsatt og vevssuspensjonen ble homogenisert med Polytron. Homogenatet ble sentrifugert ved 18.000 x g i 20 min ved 4°C og den resulterende pellet ble resuspendert i 10 volumer iskaldt vann. Etter 60 min inkubering på is, ble en ny pellet samlet opp ved sentrifugering ved 18.000 x g i 20 min ved 4°C. Den endelige pellet ble resuspendert i 10 volumer buffer og lagret ved -20°C. På forsøksdagen, ble vev tint, sentrifugert ved 18.000 x g i 20 min og deretter resuspendert i iskald PBS (Dulbeccos fosfatbufret saltløsning, 138 mM NaCl, 2,67 mM KCl, 1,47 mM KH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2HPO_4 , 0,9 mM CaCl_2 , 0,5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH 7,4) til en sluttkonsentrasjon på omtrent 2 mg protein/ml. Protein ble bestemt ved metoden ifølge Lowry et al., *J. Biol. Chem.* **193**: 265 (1951), ved anvendelse av bovint serumalbumin som standarden.

Bindingen av [^3H]MLA ble målt ved anvendelse av en modifikasjon av metodene til Davies et al., *Neuropharmacol.* **38**: 679 (1999). [^3H]MLA (Spesifikk Aktivitet = 25-35 Ci/mmol) ble oppnådd fra Tocris. Bindingen av [^3H]MLA ble bestemt ved anvendelse av en 2 timers inkubering ved 21°C. Inkuberinger ble utført i 48-brønn mikrotiterplater og inneholdt omkring 200 μg protein pr. brønn i et endelig inkuberingsvolum på 300 μl . Inkuberingsbufferen var PBS og sluttkonsentrasjonen av [^3H]MLA var 5 nM. Bindingsreaksjonen ble avsluttet ved filtrering av proteinet inneholdende bundet ligand på glassfiberfiltre (GF/B, Brandel) ved anvendelse av en Brandel vevshøster ved romtemperatur. Filtere ble gjennombløtet i deionisert vann inneholdende 0,33 % polyetylenimin for å redusere uspesifikk binding. Hvert filter ble vasket med PBS (3 x 1 ml) ved romtemperatur. Uspesifikk binding ble bestemt ved inklusjon av 50 μM ikke-radioaktiv MLA i valgte brønner.

Inhibering av [^3H]MLA binding ved testforbindelser ble bestemt ved å inkludere syv forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsen i valgte brønner. Hver konsentrasjon ble replikert in triplo. IC_{50} verdier ble beregnet som konsentrasjonen av forbindelse som hemmet 50 prosent av spesifikk [^3H]MLA binding. Inhiberingskonstanter (K_i verdier), angitt i nM, ble beregnet fra IC_{50} verdiene ved anvendelse av metoden ifølge Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* **22**: 3099-3108 (1973).

For innledende screening, ble en enkelt konsentrasjon av testforbindelser testet i det ovennevnte forsøksformatet med de følgende modifikasjoner. Inkuberinger ble utført i 96-brønn plater i et endelig inkuberingsvolum på 150 μ l. Med en gang bindingsreaksjonen ble avsluttet ved filtrering på glassfiberfiltre, filtrene vasket ble fire ganger med omtrent 250 μ l PBS ved romtemperatur. Uspesifikk binding ble bestemt ved inklusjon av 10 μ M ikke-radioaktiv MLA i valgte brønner. Enkeltkonsentrasjonen av testforbindelse var 5 μ M og testing ble utført in triplo. 'Aktive' forbindelser ble definert som forbindelser som hemmet bindingen av [3 H]MLA til reseptoren med minst 50% sammenlignet med bindingen av [3 H]MLA i fravær av konkurrent. For de forbindelser som ble funnet å være aktive i enkeltpunktundersøkelsen, ble inhibisjonskonstantene (K_i verdiene) bestemt som beskrevet i de tidligere avsnitt i dette kapittelet.

Bestemmelse av dopaminfrigjøring

Dopaminfrigjøring ble målt ved anvendelse av striatale synaptosomer oppnådd fra rottehjerne, i henhold til metodene angitt av Rapier et al., *J. Neurochem.* **54**: 937 (1990). Rotter (hunner, Sprague-Dawley), som veier 150-250 g, ble holdt på en 12 timers lys/mørke syklus og ble tillatt fri tilgang til vann og mat levert av PMI Nutrition International, Inc. Dyr ble anestesert med 70% CO₂, deretter hals-hugget. Hjernene ble raskt fjernet og striata dissekert. Striatalt vev fra hver av 2 rotter ble samlet og homogenisert i iskald 0,32 M sukrose (5 ml) inneholdende 5 mM HEPES, pH 7,4, ved anvendelse av en glass/glass homogenisator. Vevet ble deretter sentrifugert ved 1.000 x g i 10 min. Pelleten ble kastet og supernatanten ble sentrifugert ved 12.000 x g i 20 min. Den resulterende pellet ble resuspendert i perfusjonsbuffer inneholdende monoaminoksidase inhibitorer (128 mM NaCl, 1,2 mM KH₂PO₄, 2,4 mM KCl, 3,2 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 25 mM HEPES, 1 mM askorbinsyre, 0,02 mM pargylin HCl og 10 mM glukose, pH 7,4) og sentrifugert i 15 min ved 25.000 x g. Den endelige pellet ble resuspendert i perfusjonsbuffer (1,4 ml) for umiddelbar anvendelse.

Den synaptosomale suspensjon ble inkubert i 10 min ved 37°C for å gjenopprette metabolsk aktivitet. [3 H]Dopamin ([3 H]DA, spesifikk aktivitet = 28,0 Ci/mmol, NEN Research Products) ble tilsatt i en sluttkonsentrasjon på 0,1 μ M og suspensjonen ble inkubert ved 37°C i ytterligere 10 min. Alikvoter av vev (50 μ l)

og perfusjonsbuffer (100 μ l) ble fylt i suprafusjonskammerne av et Brandel Suprafusjonssystem (serie 2500, Gaithersburg, MD). Perfusjonsbuffer (romtemperatur) ble pumpet til kamrene med en hastighet på 3 ml/min i en vaskeperiode på 8 min. Testforbindelse (10 μ M) eller nikotin (10 μ M) ble deretter anvendt i perfusjonsstrømmen i 40 sek. Fraksjoner (12 sek hver) ble kontinuerlig samlet opp fra hvert kammer gjennom hele forsøket for å fange basalfrigjøring og agonistindusert toppfrigjøring og for å re-etablere basislinjen etter agonistanvendelsen. Perfusatet ble samlet opp direkte til scintillasjonsmedisinglass, til hvilke Scintillasjonsvæske ble tilsatt. [3 H]DA frigjort ble kvantifisert ved scintillasjonstelling. For hvert kammer, ble det integrerte området av toppen normalisert til dens basislinje.

Frigjøring ble uttrykt som en prosentdel av frigjøring oppnådd med en lik konsentrasjon av L-nikotin. Innen hvert forsøk, ble hver testforbindelse replikert ved anvendelse av 2-3 kammere; det ble beregnet gjennomsnitt av replikater. Når passende, ble dose-respons kurver for testforbindelse bestemt. Den maksimale aktivering for individuelle forbindelser (Emaks) ble bestemt som en prosentdel av den maksimale aktivering induert av L-nikotin. Forbindelseskonsentrasjonen som resulterer i halv-maksimal aktivering (EC_{50}) av spesifikk ionefluks ble også definert.

Eksempel 6: Selektivitet vs. perifere nAChR-er

Vekselvirkning ved den humane muskel nAChR undertypen

Aktivering av muskeltype nAChR-er ble etablert på den humane klonallinjen TE671/RD, som er avledet fra et embryonalt rhabdomyosarkom (Stratton et al., *Carcinogen* 10: 899 (1989)). Disse celler uttrykker reseptorer som har farmakologiske (Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**: 175 (1989)), elektrofysiologiske (Oswald et al., *Neurosci. Lett.* **96**: 207 (1989)) og molekylær biologiske profiler (Luther et al., *J. Neurosci.* **9**: 1082 (1989)) lignende muskel-type nAChR.

TE671/RD celler ble holdt i proliferativ vekstfase i henhold til rutineprotokoller (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) og Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991)). Celler ble dyrket i Dulbeccos modifisert Eagle's medium (Gibco/BRL) med 10% hesteserum (Gibco/BRL), 5% føtalt bovint serum (HyClone, Logan UT), 1 mM natriumpyruvat, 4 mM L-glutamin og 50.000 enheter penicillin-streptomycin (Irvine Scientific). Når celler var 80% sammenfly-

tende, ble de platet til 6 brønn polystyrenplater (Costar). Forsøk ble utført når cellene nådde 100% sammenflyting.

Nikotiniske acetylkolinreseptor (nAChR) funksjon ble analysert ved anvendelse av $^{86}\text{Rb}^+$ effluks i henhold til metoden beskrevet av Lukas et al., *Anal. Biochem.* **175**: 212 (1988). På forsøksdagen, ble vekstmedia forsiktig fjernet fra brønnen og vekstmedia inneholdende $^{86}\text{Rb}^+$ (10⁶ $\mu\text{Ci/ml}$) ble satt til hver brønn. Celler ble inkubert ved 37°C i minimum 3 timer. Etter beladningsperioden, ble overskudd av $^{86}\text{Rb}^+$ fjernet og cellene ble vasket to ganger med merkefri Dulbeccos fosfatbufret saltløsning (138 mM NaCl, 2,67 mM KCl, 1,47 mM KH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2HPO_4 , 0,9 mM CaCl_2 , 0,5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7,4), ved å være forsiktig så en ikke forstyrrer cellene. Deretter, ble celler eksponert for enten 100 μM testforbindelse, 100 μM L-nikotin (Acros Organics) eller buffer alene i 4 min. Etter eksponeringsperioden, ble supernatanten inneholdende den frigitte $^{86}\text{Rb}^+$ fjernet og overført til scintillasjonsmedisinglass. Scintillasjonsvæsken ble tilsatt og frigjort radioaktivitet ble målt ved væskescintillasjonstelling.

Innen hvert forsøk, hadde hvert punkt 2 replikaer, som det ble beregnet gjennomsnitt av. Mengden av $^{86}\text{Rb}^+$ frigjøring ble sammenlignet med både en positiv kontroll (100 μM L-nikotin) og en negativ kontroll (buffer alene) for å bestemme den prosentvise frigjøring i forhold til den av L-nikotin.

Når passende, ble dose-respons kurver av testforbindelse bestemt. Den maksimale aktivering for individuelle forbindelser (Emaks) ble bestemt som en prosentdel av den maksimale aktivering induisert av L-nikotin. Forbindelseskonsentrasjonen som resulterer i halv maksimal aktivering (EC_{50}) av spesifikk ionefluks ble også bestemt.

Vekselvirkning ved rotte ganglion- nAChR undertypen

Aktivering av rotte ganglion nAChR-er ble etablert på den feokromocytom klonale linje PC12, som er en kontinuerlig klonal cellelinje av nevralt opprinnelse (neural crest) opprinnelse, avledet fra en tumor i den adreale medullaen hos rotte. Disse cellene uttrykker ganglion-lignende nAChR-er (se Whiting et al., *Nature* **327**: 515 (1987); Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**: 175 (1989); Whiting et al., *Mol. Brain Res.* **10**: 61 (1990)).

Rotte PC12 celler ble holdt i proliferativ vekstfase i henhold til rutineprotokoller (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) og Bencherif et al., *J.*

Pharmacol. Exp. Ther. **257**: 946 (1991)). Celler ble dyrket i Dulbeccos modifisert Eagle's medium (Gibco/BRL) med 10% hesteserum (Gibco/BRL), 5% føtalt bovint serum (HyClone, Logan UT), 1 mM natriumpyruvat, 4 mM L-glutamin og 50.000 enheter penicillin-streptomycin (Irvine Scientific). Når celler var 80% sammenflytende, de ble platet til 6 brønn Nunc plater (Nunclon) og belagt med 0,03% poly-L-lysin (Sigma, oppløst i 100 mM borsyre). Forsøk ble utført når cellene nådde 80% sammenflyting.

Nikotinisk acetylkolinreseptor (nAChR) funksjon ble analysert ved anvendelse av $^{86}\text{Rb}^+$ effluks i henhold til en metode beskrevet av Lukas et al., *Anal. Biochem.* **175**: 212 (1988). På forsøksdagen, ble vekstmedia forsiktig fjernet fra brønnen og vekstmedia inneholdende $^{86}\text{Rb}^+$ ble satt til hver brønn. Celler ble inkubert ved 37°C i minimum 3 timer. Etter beladningsperioden, ble overskudd av $^{86}\text{Rb}^+$ fjernet og cellene ble vasket to ganger med merkefri Dulbeccos fosfatbufret saltløsning (138 mM NaCl, 2,67 mM KCl, 1,47 mM KH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2HPO_4 , 0,9 mM CaCl_2 , 0,5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7,4), ved å være forsiktig så en ikke forstyrrer cellene. Deretter, ble celler eksponert i enten 100 μM testforbindelse, 100 μM nikotin eller buffer alene i 4 min. Etter eksponeringsperioden, ble supernatanten inneholdende frigitt $^{86}\text{Rb}^+$ fjernet og overført til scintillasjonsmedisinglass. Scintillasjonsvæske ble tilsatt og frigjort radioaktivitet ble målt ved væskescintillasjonstelling

Innen hvert forsøk, hadde hvert punkt 2 replikaer, som det ble beregnet gjennomsnitt av. Mengden $^{86}\text{Rb}^+$ frigjøring ble sammenlignet med både en positiv kontroll (100 μM nikotin) og en negativ kontroll (buffer alene) for å bestemme den prosentvise frigjøring i forhold til den av L-nikotin.

Når passende, ble dose-respons kurver av testforbindelse bestemt. Den maksimale aktivering for individuelle forbindelser (Emaks) ble bestemt som en prosentdel av den maksimale aktivering induisert av L-nikotin. Forbindelseskonentrasjonen som resulterer i halv maksimal aktivering (EC_{50}) av spesifikk ionefluks ble også bestemt.

Vekselvirkning ved den humane ganglion nAChR undertypen

Cellelinjen SH-SY5Y er en kontinuerlig linje avledet ved sekvensiell subkloning av opphavscellelinjen, SK-N-SH, som opprinnelig ble oppnådd fra et humant

perifert neuroblastom. SH-SY5Y celler uttrykker en ganglion-lignende nAChR (Lukas et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **4**: 1 (1993)).

Humane SH-SY5Y celler ble holdt i proliferativ vekstfase i henhold til rutineprotokoller (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) og Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991)). Celler ble dyrket i Dulbeccos modifisert Eagle's medium (Gibco/BRL) med 10% hesteserum (Gibco/BRL), 5% føtalt bovint serum (HyClone, Logan UT), 1 mM natrium pyruvat, 4 mM L-glutamin og 50.000 enheter penicillin-streptomycin (Irvine Scientific). Når celler var 80% sammenflytende, ble de platet til 6 brønn polystyren plater (Costar). Forsøk ble utført når cellene nådde 100% sammenflyting.

Nikotinisk acetylkolin reseptor (nAChR) funksjon ble analysert ved anvendelse av $^{86}\text{Rb}^+$ effluks i henhold til en metode beskrevet av Lukas et al., *Anal. Biochem.* **175**: 212 (1988). På forsøksdagen, ble vekstmedia forsiktig fjernet fra brønnen og vekstmedia inneholdende $^{86}\text{Rb}^+$ ble satt til hver brønn. Celler ble inkubert ved 37°C i minimum 3 timer. Etter beladningsperioden, ble overskudd $^{86}\text{Rb}^+$ fjernet og cellene ble vasket to ganger med merke-fri Dulbeccos fosfatbufret saltløsning (138 mM NaCl, 2,67 mM KCl, 1,47 mM KH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2HPO_4 , 0,9 mM CaCl_2 , 0,5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH 7,4), ved å være forsiktig så en ikke forstyrrer cellene. Deretter, ble celler eksponert for enten 100 μM testforbindelse, 100 μM nikotin eller buffer alene i 4 min. Etter eksponeringsperioden, ble supernatanten inneholdende frigitt $^{86}\text{Rb}^+$ fjernet og overført til scintillasjonsmedisinglass. Scintillasjonsvæske ble tilsatt og frigjort radioaktivitet ble målt ved væskescintillasjonstelling

Innen hvert forsøk, hadde hvert punkt 2 replikaer, som det ble beregnet gjennomsnitt av. Mengden $^{86}\text{Rb}^+$ frigjøring ble sammenlignet med både en positiv kontroll (100 μM nikotin) og en negativ kontroll (buffer alene) for å bestemme den prosentvise frigjøring i forhold til den av L-nikotin.

Når passende, ble dose-respons kurver av testforbindelse bestemt. Den maksimale aktivering for individuelle forbindelser (E_{maks}) ble bestemt som en prosentdel av den maksimale aktivering induisert ved L-nikotin. Forbindelseskonentrasjonen som resulterer i halv maksimal aktivering (EC_{50}) av spesifikk ione-fluks ble også definert.

Eksempel 7: Bestemmelse av binding ved ikke-nikotinske reseptorer muskarin M3 undertype

Den humane klonale linje TE671/RD, avledet fra et embryonalt rhabdomyosarkom (Stratton et al., *Carcinogen* **10**: 899 (1989)), ble anvendt for å definere binding til den muskarine M3 reseptorundertypen. Som bevist gjennom farmakologiske (Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991) og Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**: 175 (1989)), elektrofysiologiske (Oswald et al., *Neurosci. Lett.* **96**: 207 (1989)) og molekylærbiologiske undersøkelser (Luther et al., *J. Neurosci.* **9**: 1082 (1989)) uttrykker disse cellene muskel-lignende nikotinske reseptorer.

TE671/RD celler ble holdt i proliferativ vekstfase i henhold til rutineprotokoller (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) og Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991)). De ble dyrket til sammenflyting på 20 - 150 mm vevskultur behandlede plater. Mediene ble deretter fjernet og cellene skrapet ved anvendelse av 80 ml PBS (Dulbeccos fosfatbufret saltløsning, 138 mM NaCl, 2,67 mM KCl, 1,47 mM KH₂PO₄, 8,1 mM Na₂HPO₄, 0,9 mM CaCl₂, 0,5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7,4) og deretter sentrifugert ved 1000 rpm i 10 min. Supernatanten ble deretter sugd av og pelleten(e) lagret ved -20°C inntil anvendelse.

På forsøksdagen, ble pelletene tint, resuspendert med PBS og sentrifugert ved 18.000 x g i 20 min, deretter resuspendert i PBS til en sluttkonsentrasjon på omtrent 4 mg protein/ml og homogenisert med Polytron. Protein ble bestemt ved metoden ifølge Lowry et al., *J. Biol. Chem.* **193**: 265 (1951), ved anvendelse av bovint serumalbumin som standarden.

Bindingen av [³H]QNB ble målt ved anvendelse av en modifikasjon av metodene til Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991). [³H]QNB (Spesifikk Aktivitet = 30-60 Ci/mmol) ble oppnådd fra NEN Research Products. Bindingen av [³H]QNB ble målt ved anvendelse av en 3 timers inkubering ved 4°C. Inkuberinger ble utført i 48-brønn mikro-titer plater og inneholdt ca. 400 µg protein pr. brønn i et endelig inkuberingsvolum på 300 µl. Inkuberingsbufferen var PBS og sluttkonsentrasjon av [³H]QNB var 1 nM. Bindingsreaksjonen ble avsluttet ved filtrering av proteinet inneholdende bundet ligand på glassfiberfiltre (GF/B, Brandel) ved anvendelse av en Brandel vevshøster ved 4°C. Filtere ble for-bløtet i avionisert vann inneholdende 0,33 % polyetylenimin for å redusere uspesifikk bin-

ding. Hvert filter ble vasket med iskald buffer (3 x 1 ml). Uspesifikk binding ble bestemt ved inklusjon av 10 μM ikke-radioaktiv atropin i valgte brønner.

Inhiberingen av [^3H]QNB binding ved testforbindelser ble bestemt ved å inkludere syv forskjellig konsentrasjoner av testforbindelsen i valgte brønner. Hver konsentrasjon ble replikert in triplo. IC_{50} verdier ble beregnet som konsentrasjonen av forbindelse som inhiberte 50 prosent av spesifikk [^3H]QNB binding. Inhiberingskonstanter (K_i verdier), angitt i nM, ble beregnet fra IC_{50} verdiene ved anvendelse av metoden ifølge Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* **22**: 3099 (1973).

Eksempel 8: Bestemmelse av aktivitet ved $\alpha 7$ nAChR undertypen

Selektive $\alpha 7$ agonister kan finnes ved anvendelse av et funksjonelt forsøk på FLIPR (se for eksempel PCT WO 00/73431 A2, innholdet av denne inntas her ved referanse), som er et kommersielt tilgjengelig høy gjennomstrømningsforsøk (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California). FLIPR er utformet for å lese det fluorescerende signalet fra hver brønn av en 96 eller 384 brønnplate så raskt som to ganger per sekund i opptil 30 minutter. Dette forsøket kan anvendes for å nøyaktig måle den funksjonelle farmakologi av $\alpha 7$ nAChR og $5\text{HT}_3\text{R}$ undertyper. Cellelinjer som uttrykker funksjonelle former av $\alpha 7$ nAChR undertypen ved anvendelse av $\alpha 7/5\text{-HT}_3$ kanalen som medikamentmålet og/eller cellelinjer som uttrykker funksjonell 5-HT_3 anvendes å utføre forsøket. I begge tilfeller, blir de ligand-styrte (ligand-gated) ionekanaler uttrykt i SH-EP1 celler. Begge ionekanaler kan produsere et robust signal i FLIPR forsøket. Ved anvendelse av FLIPR forsøket, kan forbindelsene beskrevet her evalueres for deres evne til å fungere som agonister, delvise agonister eller antagonister ved $\alpha 7$ nAChR undertypen.

Eksempel 9: Oppsummering av biologisk aktivitet

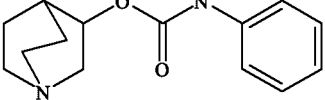
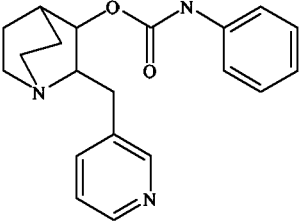
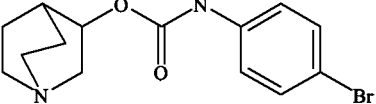
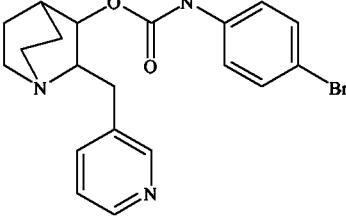
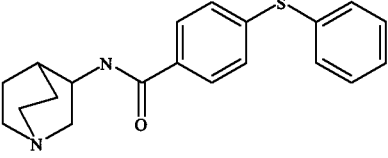
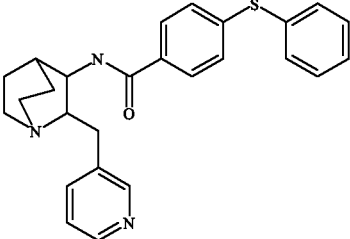
Forbindelsene 1-34 inhiberte konkurrerende bindingen av radioaktivt merket MLA til rottehjerne hippocampus $\alpha 7$ nAChR undertyper med likevektskonstant (K_i) verdier på 0,5-60 nM, hvilket indikerer at de har meget høy affinitet for $\alpha 7$ nAChR undertypen. Høy-gjennomstrømnings "screening" anga at ingen av forbindelsene bandt til $\alpha 4\beta 2$ nAChR undertyper med noen betydelig affinitet (K_i verdier $> 10 \mu\text{M}$).

Forbindelsene 1-34 viste liten eller ingen agonistaktivitet i funksjonelle modeller som bærer muskel-type reseptorer ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ undertype i human TE671/RD

klonale celler) eller ganglion-type reseptorer ($\alpha 3\beta 4$ undertype i Shooter subklonen av rotte feokromocytom PC12 celler og i humane SHSY-5Y klonale celler), med generering av bare 1-12% (human muskel), 1-19% (rotte ganglion) og 1-15% (humant ganglion) av nikotins respons ved disse undertyper. Disse data indikerer selektivitet for CNS over PNS nAChR-er. Fordi lignende forbindelser hadde blitt beskrevet av andre til å ha muskarin aktivitet (se for eksempel, US Patent 5.712.270 til Sabb og PCTs WO 02/00652 og WO 02/051841), ble representative forbindelser (# 1, 2, 4, 9 og 11) evaluert for deres evne til å inhibere [^3H]QNB binding ved muskarine seter i den humane klonale linje TE671/RD. Ingen av forbindelsene var i stand til å inhibere [^3H]QNB binding, hvilket indikerer at disse forbindelser ikke binder til humane M3 reseptorer. Således, blir forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse atskilt i deres *in vitro* farmakologi fra referanseforbindelser (se for eksempel, US Patent 5,712,270 til Sabb og PCTs WO 02/00652 og WO 02/051841) i kraft av inklusjonen, i deres struktur, av 3-pyridinylmetyl substituenten i 2-stillingen av 1-azabicyklusen.

Etter dette interessante funnet, ble det foretatt en sammenligning av $\alpha 7$ nAChR bindingsaffiniteter, for å bestemme effekten av 2-(3-pyridinyl)metyl substituenten. Resultatene er vist i Tabell 5. Det er klart fra dataene at inklusjon av 2-(3-pyridinyl)- C_{1-4} alkyl, fortrinnsvis 2-(3-pyridinyl)metyl, substituenten i strukturen vesentlig øker bindingsaffinitet. Således, viser forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse både større affinitet ved og større selektivitet for $\alpha 7$ nAChR undertyper enn de forbindelser som mangler 2-(3-pyridinyl)alkyl, fortrinnsvis 2-(3-pyridinyl)metyl, substituenten.

Tabell 5

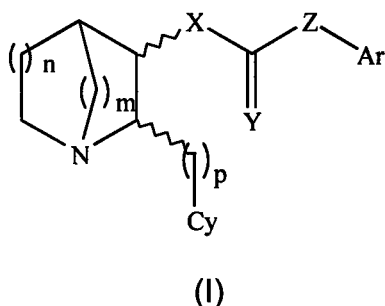
Struktur	$\alpha 7$ Ki (nM)	Struktur	$\alpha 7$ Ki (nM)
	120		7
	40		5
	53		9

Dataene viser at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er kraftige $\alpha 7$ nikotinske ligander som selektivt binder ved $\alpha 7$ nAChR undertyper. I motsetning, binder forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ikke godt ved de undertyper av nAChR-en som er karakteristisk for det perifere nervesystem eller ved M3 muskarine reseptorer. Således, har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse terapeutisk potensiale i behandling av sentralnervesystem lidelser uten å produsere bivirkninger forbundet med vekselvirkning med det perifere nervesystem. Affiniteten av disse ligander for $\alpha 7$ nAChR undertyper blir tolerant av en rekke aryl (Ar i Formel 1) grupper og substituenten derpå. Videre, er syntesen enkel, effektiv og mottagelig for massivt parallelle protokoller.

Ved å ha beskrevet gjenstanden ifølge foreliggende oppfinnelse, skulle det være åpenbart at mange modifikasjoner, substitusjoner og variasjoner av foreliggende oppfinnelse er mulige i lys derav. Det skal forstås at foreliggende oppfinnelse kan utføres annet enn som spesifikt beskrevet. Slike modifikasjoner, substitusjoner og variasjoner skal være innenfor omfanget av foreliggende søknad.

Patentkrav

1. Forbindelse med en struktur med formel (I):



hvor:

m og n individuelt er 1 eller 2,

p er 1, 2, 3 eller 4,

X er oksygen eller NR',

Y er oksygen eller svovel,

Z er NR', en kovalent binding eller en forbindelsesgruppe, A,

A er valgt fra gruppen -CR' R'', -CR' R''- CR'R'', -CR'= CR'- og -C₂-,

hvor når Z er en kovalent binding eller A, må X være nitrogen,

Ar er en usubstituert eller substituert naftalen, antracen, indolizin, indol, isoindol, benzofuran, benzotiofen, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purin, kinolin, isokinolin, cinnolin, ftalazin, kinazolin, kinoksalin, 1,8-naftyridin, pteridin, karbazol, acridin, fenazin, fenotiazin, fenoksazin eller azulen,

Cy er en usubstituert eller substituert pyridinyl,

de bølgete linjene indikerer at både relativ og absolutt stereokjemi ved de setene er variable (f.eks. *cis* eller *trans*, R eller S),

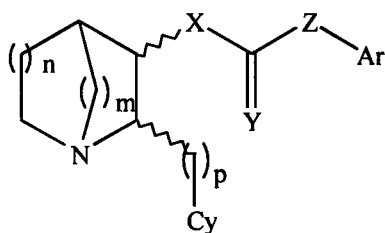
og substituentene er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, heterocyklyl valgt blant piperidinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, isotiazolidinyl, tiazolidinyl, isoksazolidinyl, oksazolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl og tetrahydrofuranlyl, C₃₋₈ cykloalkyl, fenyl, fenyl C₁₋₈ alkyl, halogen (f.eks. F, Cl, Br eller I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')_rC(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''C(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'' og -NR'SO₂R'',

hvor R' og R'' er individuelt hydrogen, lineær eller forgrenet C₁-C₈ alkyl og C₃₋₈ cykloalkyl og

r er et heltall fra 1 til 6

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Cy er 3-pyridinyl.
3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Ar er benzofuranyl.
4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Z er en kovalent binding.
5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Y er O.
6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er NH.
7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor p er 1.
8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den azabicykliske ringen er en 1-azabicyklo[2.2.2]oktan.
9. Forbindelse ifølge krav 1, som er (R,R; R,S; S,R; og S,S)-N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)benzofuran-2-karboksamid.
10. Farmasøytisk preparat omfattende forbindelse med en struktur med formel (I):



(I)

hvor:

m og n individuelt er 1 eller 2,

p er 1, 2, 3 eller 4,

X er oksygen eller NR',

Y er oksygen eller svovel,

Z er NR', en kovalent binding eller en forbindelsesgruppe, A,

A er valgt fra gruppen -CR' R'-, -CR' R"- CR'R"-, -CR'= CR'- og -C₂-,

hvor når Z er en kovalent binding eller A, må X være nitrogen,

Ar er en usubstituert eller substituert naftalen, antracen, indolizin, indol, isoindol, benzofuran, benzotiofen, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purin, kinolin, isokinolin, cinnolin, ftalazin, kinazolin, kinoksalin, 1,8-naftyridin, pteridin, karbazol, acridin, fenazin, fenotiazin, fenoksazin eller azulen,

Cy er en usubstituert eller substituert furyl, pyrrolyl, imidazolyl, oksazolyl, tiazolyl, tienyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl eller pyrazinyl,

de bølgete linjene indikerer at både relativ og absolutt stereokjemi ved de setene er variable (f.eks. *cis* eller *trans*, R eller S),

og substituentene er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, heterocyklyl valgt blant piperidinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, isotiazolidinyl, tiazolidinyl, isoksazolidinyl, oksazolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl og tetrahydrofuranlyl, C₃₋₈ cykloalkyl, fenyl, fenyl C₁₋₈ alkyl, halogen (f.eks. F, Cl, Br eller I), -OR', -NR'R", -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R", -NR'C(=O)R", -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R"),C(=O)R', -O(CR'R"),rNR"C(=O)R', -O(CR'R"),rNR"SO₂R', -OC(=O)NR'R", -NR'C(=O)O R", -SO₂R', -SO₂NR'R" og -NR'SO₂R",

hvor R' og R" er individuelt hydrogen, lineær eller forgrenet C₁-C₈ alkyl og C₃₋₈ cykloalkyl og

r er et heltall fra 1 til 6

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

og en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor Cy er 3-pyridinyl.

12. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor Ar er benzofuranlyl.

13. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor Z er en kovalent binding.
14. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor Y er O.
15. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor X er NH.
16. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor p er 1.
17. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor den azabicykliske ringen er en 1-azabicyklo[2.2.2]oktan.
18. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, omfattende (R,R; R,S; S,R; og S,S)-N-(2-((3-pyridinyl)metyl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)benzofuran-2-karboksamid, eller et farmasøytisk akseptablet salt derav.
19. Forbindelse i følge krav 1 eller farmasøytisk preparat ifølge krav 10, for anvendelse som medikament.
20. Forbindelse ifølge krav 1, for behandling av en sentralnervesystemlidelse, for å behandle smerte, forhindre vevskade, tilveiebringe nevrobeskyttelse, kontrollere inflammasjon og/eller kontrollere angiogenese, for å inhibere TNF produksjon ved inflammatorisk respons forbundet med en bakterieinfeksjon eller for å hemme neovaskularisering ved tumorvekst.
21. Forbindelse ifølge krav 20, hvor sentralnervesystemlidelsen er forbundet med mangel på kolin, dopamin, norepinefrin og/eller serotonin.
22. Forbindelse ifølge krav 20, hvor sentralnervesystemlidelsen er valgt fra gruppen bestående av pre-senil demens (tidlig-inntreden Alzheimers sykdom), senil demens (demens av Alzheimers typen), mikro-infarkt demens, AIDS-relatert demens, Creutzfeld-Jakob sykdom, Picks sykdom, Parkinsonisme omfattende Parkinsons sykdom, Lewy-legeme demens, progressive supranukleær lammelse, Huntingtons chorea, tardiv dyskinesi, hyperkinesi, mani, oppmerksomhetssvikt

lidelse, angst, dysleksi, schizofreni, depresjon, obsessiv tvangslidelser og Tourettes syndrom.

23. Forbindelse ifølge krav 20, hvor smerten er valgt fra gruppen bestående av nevropatisk smerte, nevrologisk smerte, kronisk smerte og inflammatorisk smerte.

24. Forbindelse ifølge krav 23, hvor smerten er nevrologisk smerte.

25. Forbindelse ifølge krav 20, hvor bakterieinfeksjonen er en sepsisinfeksjon.