



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87473 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/46
C07D 451/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

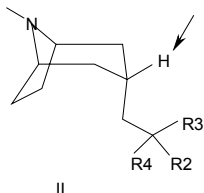
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТАГОНІСТИ МУСКАРИНОВИХ АЦЕТИЛХОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

(21) а200604113
(22) 12.10.2004
(24) 27.07.2009
(86) PCT/US2004/033638, 12.10.2004
(31) 60/511,009
(32) 14.10.2003
(33) US
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.
(72) БУШ-ПЕТЕРСЕН ЯКОБ, DK/US, ПАЛОВІЧ
МАЙКЛ Р., US, ВАН ЗЕХОНГ, CN/US, ЯН ХОНГК-
СІНГ, CN/US, ЖУ ЧОНГДЖІ, CN/US
(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB
(56) US 2800481
US 2800478
(57) 1.Сполука формули II, за умови, що R2 та R3
не означають 2-тіофен, коли R4 означає -
OC(O)CH₃:



де:
позначений атом Н знаходиться в екзоположенні;
R2 і R3 незалежно вибрані з арилу або гетероари-
лу,
R4 вибраний з групи, яка складається з (C₁-
C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-
C₁₂)циклоалкілу, арилу, гетероарилу, (C₁-
C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, -OR₅, -
CH₂OR₅, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R₆, -
CO₂R₇, -CH₂NH₂, -CH₂N(R₇)SO₂R₅, -SO₂N(R₇)(R₈),
-CON(R₇)(R₈), -CH₂N(R₈)CO(R₆), -
CH₂N(R₈)SO₂(R₆), -CH₂N(R₈)CO₂(R₅), -
CH₂N(R₈)CONH(R₇);
R₅ вибраний з групи, яка складається з (C₁-
C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-
C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу;
R₆ вибраний з групи, яка складається з (C₁-
C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-
C₁₂)циклоалкілу, арилу, гетероарилу, (C₁-
C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу;
R₇ і R₈ незалежно вибрані з групи, яка складаєть-
ся з Н, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-

2

C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіларилу і
(C₁-C₆)алкілгетероарилу.
2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що:
R₄ вибраний з групи, яка включає арил, -OR₅, -
CH₂OR₅, -CH₂OH, -CN, -CO₂R₇, -CH₂N(R₇)SO₂R₅, -
CON(R₇)(R₈), -CH₂N(R₈)CO(R₆), -
CH₂N(R₈)SO₂(R₆), -CH₂N(R₈)CO₂(R₅), -
CH₂N(R₈)CONH(R₇);
R₅ означає (C₁-C₆)алкіл;
R₆ вибраний з групи, яка включає (C₁-C₆)алкіл та
арил;
R₇ і R₈ незалежно вибрані з групи, яка включає Н
та (C₁-C₆)алкіл.
3. Сполука за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим,
що R₂ і R₃ обидва означають феніл.
4. Сполука за п.3, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає ціано.
5. Сполука за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим,
що R₄ означає ціано.
6. Сполука за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим,
що R₂ та R₃ обидва означають гетероарил.
7. Сполука за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим,
що R₂ та R₃ обидва означають тієніл.
8. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -CON(R₇)(R₈).
9. Сполука за п.8, яка **відрізняється** тим, що R₇
та R₈ обидва означають Н.
10. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -CH₂N(R₈)SO₂(R₆) та R₆ означає арил.
11. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -CH₂N(R₈)CO(R₆) та R₆ означає (C₁-
C₆)алкіл.
12. Сполука за п.3, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -CH₂N(R₈)CO(R₆), R₈ означає Н, а R₆
означає арил.
13. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -OR₅, -CH₂OR₅ та -CH₂OH.
14. Сполука за п.13, яка **відрізняється** тим, що R₅
означає метил.
15. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -CO₂R₇, та R₇ означає Н.
16. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -CH₂N(R₇)SO₂R₅ та R₅ означає метил.
17. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R₄
означає -CH₂N(R₈)CONH(R₇), R₈ означає Н, та R₇
означає (C₁-C₆)алкіл.

C2
(13)

87473
(11)

UA
(19)

18. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що R4 означає $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R8})\text{CONH}(\text{R7})$, а R7 та R8 обидва означають Н.

19. Сполука за п.1, вибрана з групи, яка складається з:

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіонітрилу;

(ендо)-8-метил-3-(2,2,2-трифенілетил)-8-азабіцикло[3,2,1]октану;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіонамід;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіонової кислоти;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропан-1-олу;

1-етил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіл]сечовини;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіл]ацетамід;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіл]бензамід;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дитіофен-2-ілпропіонітрилу;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіл]бензолсульфонамід;

[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіл]сечовини та

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіл]метансульфонамід.

20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п.1 або 2 та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

21. Сполука, що являє собою 3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенілпропіонітрил.

22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п.21 та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Цей винахід відноситься до нових похідних сполук 8-азоніабіцикло[3,2,1]октанів, фармацевтичних композицій, способів їх виготовлення та їх застосування для лікування захворювань, опосередкованих M_3 мускариновими ацетилхоліновими рецепторами.

Холінергічні нейрони периферійної та центральної нервової системи вивільнюють ацетилхолін, який впливає на безліч різних біологічних процесів шляхом взаємодії з двома головними класами ацетилхолінових рецепторів, представлених нікотинними і мускариновими ацетилхоліновими рецепторами. Мускаринові ацетилхолінові рецептори ($m\text{AChRs}$) належать до суперсімейства рецепторів з іммобілізованим G-білком, що має сім трансмембранних доменів. Існує п'ять підтипів $m\text{AChRs}$, які позначають M_1 - M_5 , і кожний з підтипів являє собою продукт окремого гену. У кожного з цих п'яти підтипів виявляються унікальні фармакологічні властивості. Мускаринові ацетилхолінові рецептори широко розповсюджені в органах хребетних тварин, і ці рецептори можуть бути медіаторами або гальмування, або збудження. Наприклад, у гладкій мускулатурі дихальних шляхів, сечового міхура та шлунково-кишкового тракту M_3 $m\text{AChRs}$ викликають реакції скорочення. Огляд цих даних можна прочитати в (Brown 1989 247).

При деяких різних патофізіологічних станах відзначається дисфункція мускаринових ацетилхолінових рецепторів. Наприклад, стан запалення при астмі та хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) веде до втрати у M_2 мускаринових ацетилхолінових ауторецепторів функції гальмування парасимпатичних нервів, які іннервують гладкі м'язи легень, що викликає збільшення вивільнення ацетилхоліну з подальшою вагусною стимуляцією. Така дисфункція $m\text{AChRs}$ призводить до підвищеної реактивності дихальних шляхів, викликаній посиленням стимуляції M_3 $m\text{AChRs}$ (Costello, Evans, et al. 1999 72) (Minette, Lammers, et al. 1989 248). Аналогічно, стан запалення шлунково-кишкового тракту при запальній хворобі кишечника (IBD) призводить до M_3 $m\text{AChRs}$ -

опосередкованої гіперкінезії (Oprins, Meijer, et al. 2000 245). Також виявлялося нетримання сечі внаслідок гіперскорочуваності, викликаній посиленням стимуляції M_3 $m\text{AChRs}$ (Hegde & Eglen 1999 251). Таким чином, ідентифікація підтип-селективних антагоністів $m\text{AChRs}$ може бути корисною для лікування цих $m\text{AChRs}$ -опосередкованих хвороб.

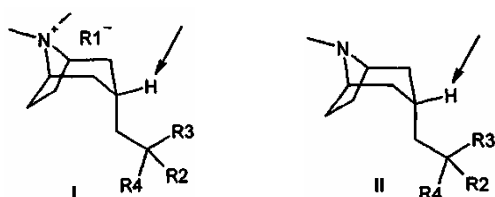
Незважаючи на велику кількість доказів на підтримку використання антимускаринових рецепторів для лікування низки клінічних станів, у клініці застосовують відносно мало антимускаринових сполук. Таким чином, існує потреба у нових сполуках, здатних викликати блокаду M_3 $m\text{AChRs}$. Сполуки, що є інгібіторами зв'язування $m\text{AChRs}$, можуть мати ефект при станах, пов'язаних із посиленням стимуляції M_3 $m\text{AChRs}$, таких як астма, COPD, IBD і нетримання сечі.

Цей винахід стосується способу лікування захворювання, опосередкованого мускариновими ацетилхоліновими рецепторами ($m\text{AChRs}$), в якому ацетилхолін зв'язується з M_3 $m\text{AChRs}$, при цьому спосіб містить введення ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II) [крім сполуки формули (II), де R2 і R3 являють собою 2-тіофен, і R4 являє собою $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$] або їх фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід також відноситься до способу інгібування зв'язування ацетилхоліну його рецепторами у ссавців, що потребують такого лікування, який вміщує в себе введення вищезгаданому ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II).

Цей винахід також відноситься до нових сполук формули (I) або формули (II), і фармацевтичних композицій, які містять сполуки формули (I) або формули (II), і фармацевтичний носій або розріджувач.

Сполуки формули (I) або формули (II), які використовують згідно з винаходом, представлені такою структурою:



в яких:

позначений атом водню Н перебуває в екзоположенні;

R1⁻ являє собою аніон, пов'язаний з позитивним зарядом атому N. R1⁻ може являти собою хлорид, бромід, йодид, сульфат, бензолсульфонат і толуолсульфонат, але не обмежується переліченим вище;

R2 і R3 незалежно вибрані з групи, яка складається з прямого або розгалуженого ланцюга груп нижчих алкілів (переважно від 1 до 6 атомів вуглецю), циклоалкільних груп (що мають від 5 до 6 атомів вуглецю), циклоалкіл-алкілу (що має 6-10 атомів вуглецю), гетероциклоалкілу (що має 5-6 атомів вуглецю) і N або O як гетероатому, гетероциклоалкіл-алкілу (що має 6-10 атомів вуглецю) і N або O як гетероатому, арилу, необов'язково заміщеного арилу, гетероарили, і необов'язково заміщеного гетероарили;

R4 вибраний з групи, яка складається з (C₁-C₆)алкілу,

(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, арилу, гетероарили, (C₁-C₆)алкіл-арили, (C₁-C₆)алкіл-гетероарили, -OR5, -CH₂OR5, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R6, -CO₂R7, -CH₂NH₂, -CH₂N(R7)SO₂R5, -SO₂N(R7)(R8), -CON(R7)(R8), -CH₂N(R8)CO(R6), -CH₂N(R8)SO₂(R6), -CH₂N(R8)CO₂(R5), -CH₂N(R8)CONH(R7);

R5 вибраний з групи, яка складається з (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-арили, (C₁-C₆)алкіл-гетероарили;

R6 вибраний з групи, яка складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, арилу, гетероарили, (C₁-C₆)алкіл-арили, (C₁-C₆)алкіл-гетероарили;

R7 і R8 незалежно вибрані з групи, яка складається з H, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-арили та (C₁-C₆)алкіл-гетероарили.

Придатні фармацевтично прийнятні солі відомі спеціалістам у даній галузі техніки і містять основні солі неорганічних та органічних кислот, таких як соляна кислота, бромисто-воднева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, метансульфокислота, етансульфокислота, оцтова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, молочна кислота, щавлева кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, фенілоцтова кислота і мигдальна кислота. Крім того, фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) або

формули (II) можуть також утворюватись з фармацевтично прийнятним катіоном. Придатні фармацевтично прийнятні катіони відомі спеціалістам у даній галузі техніки і містять лужні, лужноземельні, амонієві та четверичні амонієві катіони.

Наступні терміни, використані у цьому винаході, позначають:

- "галогени" являють собою всі галогени, у тому числі хлор, фтор, бром і йод.

- "C₁₋₁₀алкіл" або "алкіл" являє собою функціональну групу у вигляді як прямого, так і розгалуженого ланцюга, що має від 1 до 10 атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежена інакше, який вміщує в себе метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, сек-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил тощо, але не обмежений цим.

- "циклоалкіл" наведений у цьому винаході для позначення циклічної функціональної групи, що переважно має від 3 до 8 атомів вуглецю, яка вміщує в себе циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо, але не обмежується цим.

- "алкеніл" наведений у цьому винаході для позначення функціональної групи прямого або розгалуженого ланцюга, що має від 2 до 10 атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежена інакше, яка вміщує в себе вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл тощо, але не обмежується цим.

- "арил" являє собою феніл і нафтил;

- "гетероарил" (самостійно або у будь-якій комбінації, такий як "гетероарилокси" або "гетероарилакіл") являє собою 5-10-членну систему ароматичних кілець, в якій одне або більше кілець містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з N, O або S, таких як піррол, піразол, фуран, тіофен, хінолін, ізохінолін, хіназолініл, піридин, піримідин, оксазол, тетразол, тіазол, тіадіазол, триазол, імідазол або бензимидазол тощо, але не обмежується цим.

- "гетероциклічний" (самостійно або у будь-якій комбінації, такий як "гетероциклоалкіл") являють собою насичені або частково ненасичені 4-10-членні кільцеві системи, в яких одне або більше кілець містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з N, O або S; таких як пірролідін, піперидин, піперазин, морфолін, тетрагідропіран, тіоморфолін або імідазолідин тощо, але не обмежується цим. Крім цього, сірка може бути необов'язково окислена до сульфону або сульфоксиду.

- "арилалкіл" або "гетероарилакіл" або "гетероциклоалкіл" наведені у цьому винаході для позначення Смоалкілу, як указано вище, приєднаного до арильної, гетероарильної або гетероциклічної функціональної групи, якщо не вказано інше.

- "сульфініл" являє собою оксид S(O) відповідного сульфіді, термін "тіо" відноситься до сульфіді, і термін "сульфоніл" відноситься до повністю окисленої функціональної групи S(O)₂.

- "в якій дві функціональної групи R₁ (або дві функціональної групи Y) можуть разом утворювати насичене або ненасичене 5- або 6-членне кільце" наведено у цьому винаході для позначення ароматичної кільцевої системи, такої як нафталін, або

позначає фенільну функціональну групу, приєднану до 6-членного частково насиченого або ненасиченого кільця, таку як

C₆-циклоалкенільну функціональну групу, тобто гексен, або C₅-циклоалкенільну функціональну групу, таку як циклопентен.

Кращими сполуками, корисними для цього винаходу, є:

(Ендо)-3-(2-метокси-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1]октан йодид;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонітрил;

(Ендо)-8-метил-3-(2,2,2-трифеніл-етил)-8-аза-біцикло[3,2,1]октан;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонамід;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонову кислоту;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1] октан йодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1] октан бромід;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропан-1-ол;

N-Бензил-3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонамід;

(Ендо)-3-(2-карбамоіл-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло [3,2,1]октан йодид;

1-Бензил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]сечовину;

1-Етил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовину;

N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-ацетамід;

N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-бензамід;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-ди-тіофен-2-іл-пропіонітрил;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло [3,2,1]октан йодид;

N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-бензолсульфонамід;

[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовину;

N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-метансульфонамід; та

(Ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[(1-феніл-метаноіл)-аміно]-пропіл}-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1]октан бромід.

До найкращих сполук цього винаходу належать:

(Ендо)-3-(2-метокси-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло [3,2,1]октан йодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1] октан йодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1] октан бромід;

(Ендо)-3-(2-карбамоіл-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1] октан йодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло [3,2,1]октан йодид; та

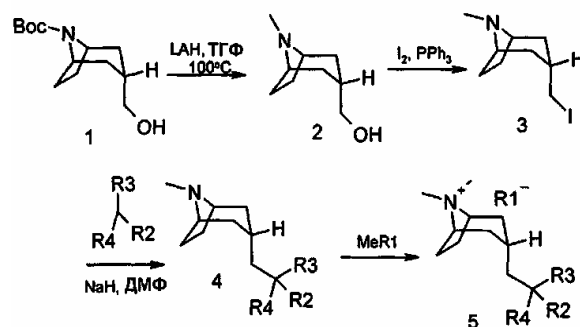
(Ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[(1-феніл-метаноіл)-аміно]-пропіл}-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3,2,1]октан бромід.

Одержання сполук формули (I) і формули (II) можна здійснювати із застосуванням способів синтезу, деякі з яких показані далі на схемах. Синтез, здійснений за цими схемами, застосовують для одержання сполук формули (I) і формули (II), що мають низку R1, R2, R3 і R4, які відрізняються, що вступають у реакцію із замісниками, відповідним чином захищеними, для досягнення сумісності з реакціями цього винаходу. У цьому разі подальше зняття захисних груп надає

сполукам можливість у цілому розкрити їхню природу. Низка показаних схем містять сполуки тільки формули (II), проте вони наведені лише для ілюстрування.

Схема I зображує загальний спосіб одержання. Синтез починають зі сполуки 1. Відновлення з алюмогідридом літію (LAH) дає спирт 2. Заміщення йодом дає сполуку 3. Реакція зв'язування з аніоном, одержана з HCR₂(R₃)(R₄), дає потім сполуку 4, яка легко перетворюється на амонієву сіль 5.

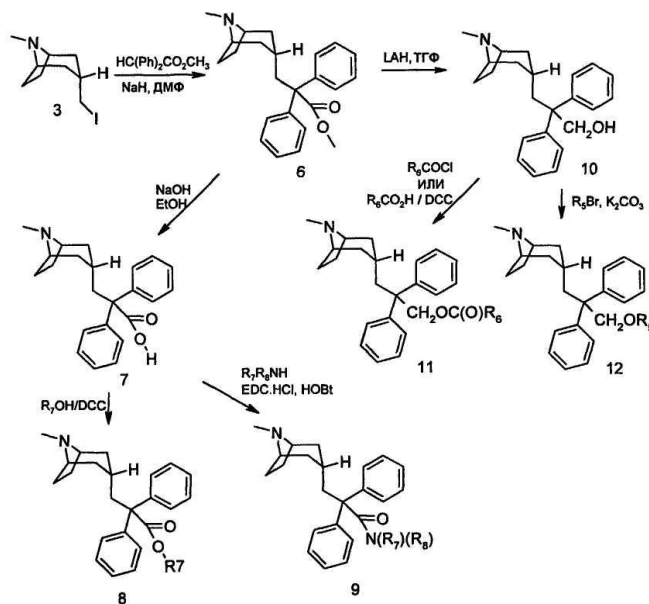
Схема I



Більш конкретний спосіб одержання, що призводить до сполуки з формулою (II), наведений на схемі II. Алкілювання складного ефіру HC(Ph)₂CO₂CH₃ сполукою 3 дає сполуку 6. Гідроліз сполуки 6 призводить до утворення кислоти 7. Опосередкована 1,3-дициклогексилкарбодіімідом (DCC) конденсація кислоти зі спиртом (R₇)OH призводить до утворення потім складного ефіру 8. Конденсацією кислоти 7 з аміном (R₇)(R₈)NH у придатних умовах для зв'язування амідів, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, одержують амід 9, такий як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDC.HCl) і 1-гідроксибензотріазол гідрат (HOBt). Відновленням одержаного спирту 6 отримують сполуку 10. Реакція сполуки 10 з хлорангідридом кислоти (R₆)COCl або кислотою (R₆)CO₂H призводить до утворення складного ефіру 11. Алкілювання сполуки 10 з придатними реагентами, такими як (R₅) бром, дає потім сполуку 12.

Сполуки зі структурами, подібними до сполук 6, 7, 8, 9, 10, 11 і 12, перетворювали на відповідні амонієві солі шляхом реакції з придатними реагентами, такими як MeBr і MeI (не показані на схемі). У деяких способах одержання використовували способи введення і зняття захисних груп.

Схема II

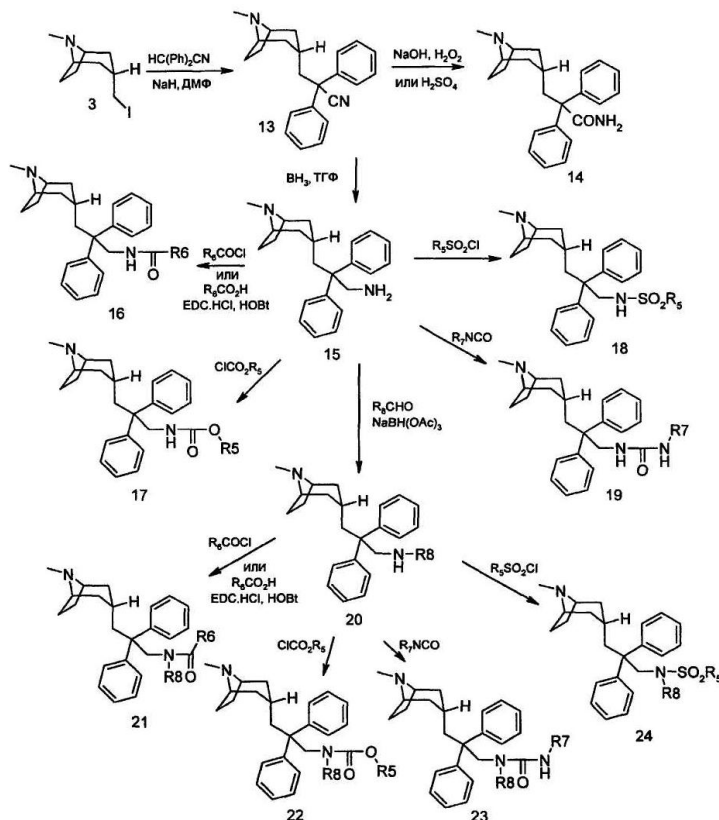


Більш конкретний спосіб одержання сполук формули (II) наведений на схемі III. Алкілювання $\text{HC(Ph)}_2\text{CN}$ зі сполукою 3 дає нітрил 13. Гідроліз сполуки 13 як у присутності основ (наприклад, NaOH і H_2O_2), так і у присутності кислот (наприклад, H_2SO_4), дає амід 14. Відновлення сполуки 13 призводить до одержання аміну 15, що перетворюється на амід 16, карбамід 17, сульфонамід 18 і сечовину 19. Конденсацією сполуки 15 з альдегідом $(\text{R}_8)\text{CH(O)}$ з подальшим відновленням за до-

помогою NaBH(OAc)_3 одержують амін 20, що легко перетворюється на амід 21, карбамід 22, сечовину 23 і сульфонамід 24.

Сполуки зі структурами, подібними до сполук 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 і 24, перетворювали на відповідні амонієві солі шляхом реакції з придатними реагентами, такими як MeBr і MeI (не показані на схемі). У деяких способах одержання використовували придатні способи введення і зняття захисних груп.

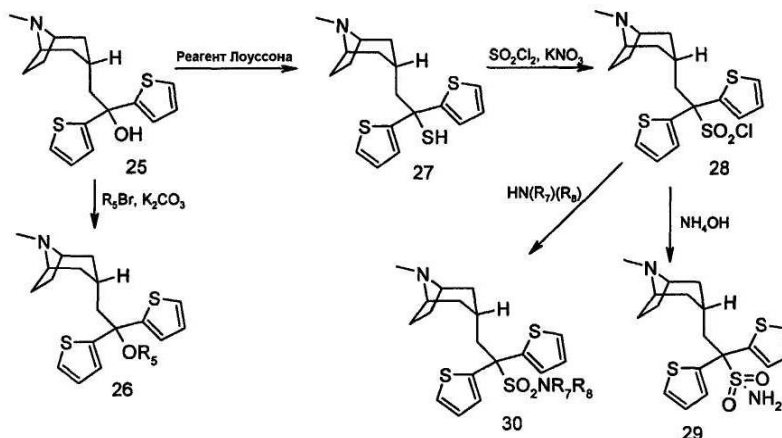
Схема III



Більш конкретний спосіб одержання сполук формули (II) наведений на схемі IV. Алкілювання сполуки 25 за допомогою (R⁵)Br призводить до одержання сполуки 26. Реакція 25 з реагентом Лоусона (Lawesson's reagent) дає сполуку 27. Окислення сполуки 27 за допомогою SO₂Cl₂ і KNO₃ дає сполуку 28, що перетворюється або на сполуку 29, або на сульфонамід 30.

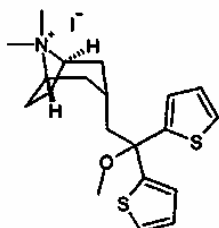
Сполуки зі структурами, подібними до сполук 26, 27, 29 і 30, легко перетворювали на відповідні амонієві солі шляхом реакції з придатними реагентами, такими як MeBr і MeI (не показані на схемі). У деяких способах одержання використовували придатні способи введення і зняття захисних груп.

Схема IV



Наведені нижче приклади ілюструють цей ви-
нахід, але жодним чином не обмежують його обся-
гу.

Приклад 1

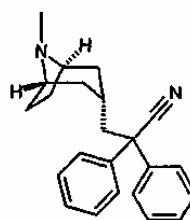


(Ендо)-3-(2-метокси-2,2-дитіофен-2-іл-етил)-
8,8-диметил-8-азоній-біцикло [3.2.1]октан йодид

До розчину 2-(8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1,1-дитіофен-2-іл-етанолу (одержаного відпо-
відно до US 2800482) (212мг, 0,64ммоль) у 5мл метиленхлориду і йодметану (0,40мл, 6,4ммоль) додавали 50%-ний водний гідроксид калію (0,25мл, 3,2ммоль) і тетрабутиламонію хлорид (5 мг, 3% у молях). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 5 днів. Кожного дня додавали додаткову кількість 0,2мл йодметану і 0,1мл гідроксиду калію. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили метиленхлоридом і промивали водою. Водний шар екстрагували з метиленхлоридом, і об'єднані органічні шари промивали із сольовим розчином, збездвожненим MgSO₄, і випарювали у вакуумі. Сирий продукт перекристалізували

з метиленхлориду/етилацетату до одержання 109 мг вказаної у заголовку сполуки з такими показниками: LCMS (ES) рідинна хроматографія - мас-спектрометрія, відношення маси до заряду m/z 362 (M)⁺.

Приклад 2



3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-
2,2-дифеніл-пропіонітрил:

2а) Одержання ((ендо)-8-метил-8-аза-
біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-метанолу.

Суміш 1,1-диметилетил(ендо)-3-(гідроксиметил)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату (0,50г, 2,05ммоль) і LiAlH₄ (6,16мл, 1,0М у тетрагідрофурані (ТГФ), 6,16ммоль) нагрівали при 80°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 60 хвилин. Потім розчин змішували з насиченим розчином Na₂SO₄, фільтрували крізь целіт і випарювали до одержання вказаної у заголовку сполуки (0,31г, 97%) з такими показниками: LCMS (ES) m/z 156 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,28 (с, 1H), 1,59 (м, 4H), 1,90 (м, 1H), 2,13 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 3,17 (с, 2H), 3,59 (д, 2H).

2б) Одержання (ендо)-3-йодметил-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]октану

Розчин йоду (6,67г, 25,8ммоль) і ((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-метанолу (2,0г, 12,9ммоль) у CH₂Cl₂ (120мл) змішували з PPh₃ (на смолі, 8,6г, 3ммоль/г, 25,8ммоль). Одержану суміш перемішували впродовж 17 годин, фільтрували і випарювали до одержання вказаної у заголовку сполуки (2,63г, 77%) з такими показниками:

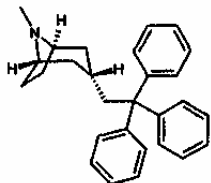
LCMS (ES) m/z 266 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,05 (м, 4H), 2,39 (м, 3H), 2,79 (д, 3H), 2,98 (м, 2H), 3,45 (д, 2H), 3,81 (с, 2H).

2с) Одержання 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонітрил

Розчин (ендо)-3-йодометил-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]октану (1,06г, 4,0ммоль) і Ph_2CHCN (2,32г, 12,0ммоль) у диметилформаміді (ДМФ) (20мл) змішували з NaN (0,288г, 12,0ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин. Фільтрацію і очищення здійснювали шляхом звернено-фазової рідинної хроматографії високого дозволу РХВД (Gilson), з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,16г, 93%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 331 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,64 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,75 (м, 5H), 3,83 (с, 2H), 7,39 (д, 10H).

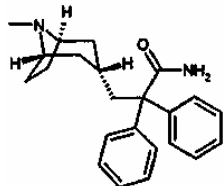
Приклад 3



(Ендо)-8-метил-3-(2,2,2-трифеніл-етил)-8-аза-біцикло[3.2.1]октан:

Розчин трифенілметану (0,276г, 1,13ммоль) у ТГФ (0,5мл) змішували з $n-BuLi$ (0,706мл, 1,6М у гексані, 1,13ммоль). Розчин перемішували впродовж 10 хвилин і додавали розчином (ендо)-3-йодметил-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]октану (100мг, 0,377ммоль) у ДМФ (1,0мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин, змішували з H_2O (0,1мл), випарювали і фільтрували. Потім здійснювали очищення шляхом звернено-фазової РХВД (Gilson), з одержанням вказаної у заголовку сполуки (23,8мг, 17%) з такими показниками: LCMS (ES) m/z 382 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,07 (д, 2H), 2,12 (м, 1H), 2,22 (м, 4H), 2,31 (м, 2H), 2,65 (д, 3H), 2,97 (д, 2H), 3,63 (с, 2H), 7,21 (м, 3H), 7,30 (д, 12H).

Приклад 4

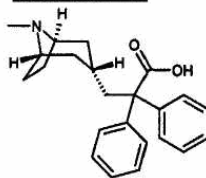


3-((Ендо)-8метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонамід

Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонітрилу (53мг, 0,16ммоль) у CH_2Cl_2 (0,25мл) змішували з H_2SO_4 (0,28мл, 96%) і перемішували при 40°C впродовж 30 годин. Потім суміш виливали на лід, нейтралізували $NH_3 \cdot H_2O$, виділяли за допомогою $EtOAc$ і випарювали. Одержаний залишок розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО) і фільтрували. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (17,2мг, 30%) з такими показниками:

мас-спектрометрія MS (ES) m/z 347 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,31 (д, 2H), 1,98 (м, 1H), 2,28 (м, 4H), 2,39 (м, 2H), 2,67 (д, 3H), 2,79 (д, 2H), 3,66 (с, 2H), 5,82 (с, шир., 1H), 6,88 (с, шир., 1H), 7,37 (м, 10H).

Приклад 5

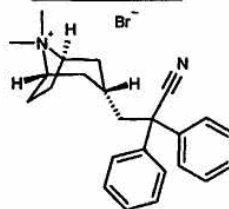


3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонова кислота

До розчину 2-[(3-ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-1,1-дифенілетанолу (100мг, 1,56ммоль) у $HCOOH$ (0,25мл) швидко додавали H_2SO_4 (2,73мл, 90%) при 0°C. Реакційну пробірку негайно закупорювали і зберігали у холодильнику при -20°C впродовж 7 днів. Розчин виливали на лід, нейтралізували з $NH_3 \cdot H_2O$, відокремлювали за допомогою $EtOAc$ і випарювали. Одержаний залишок розчиняли у ДМСО і фільтрували. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (52мг, 48%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 350 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР ($MeOD$) δ 1,39 (д, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,84 (д, 2H), 3,69 (с, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,36 (м, 8H).

Приклад 6

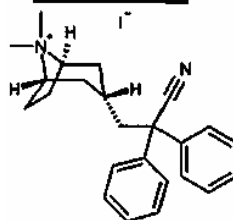


(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3.2.1]октан бромід

Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонітрилу (310мг, 0,938ммоль) в ацетоні (6,0мл) змішували з $MeBr$ (4,69мл, 2,0М в $t-BuOMe$, 0,938ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин і фільтрували. Твердий залишок промивали з ацетоном (2×3мл) до одержання вказаної у заголовку сполуки (333мг, 83%) з такими показниками:

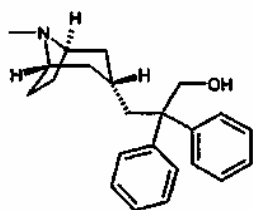
LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-ЯМР ($MeOD$) δ 1,82 (д, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,49 (м, 4H), 3,01 (д, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,43 (м, 4H), 7,49 (м, 4H).

Приклад 7



(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3.2.1]октан йодид
Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонітрилу (26,5мг, 0,080ммоль) у CH_2Cl_2 (0,5мл) і MeCN (0,5мл) перемішували з MeI (0,125мл, 2,00ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, розводили ДМСО (0,3мл) і випарювали. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (22,9мг, 60%) з такими показниками: LCMS (ES) m/z 345 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,83 (д, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,49 (м, 4H), 3,01 (д, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,43 (м, 4H), 7,49 (м, 4H).

Приклад 8

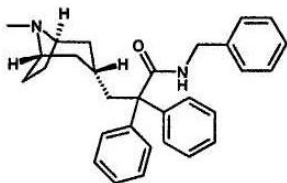


3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропан-1-ол

Суміш 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонової кислоти (42,5мг, 0,122ммоль) і LiAlH_4 (0,488мл, 1,0М у ТГФ, 0,488ммоль) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 100°C впродовж 1 години. Суміш розводили насиченим розчином Na_2SO_4 , фільтрували крізь целіт і випарювали. Одержаний залишок розчиняли у ДМСО і фільтрували. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (29,1мг, 71%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 336 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,40 (д, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,29 (м, 6H), 2,59 (м, 2H), 2,68 (д, 3H), 3,72 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 7,13 (м, 3H), 7,30 (м, 7H).

Приклад 9

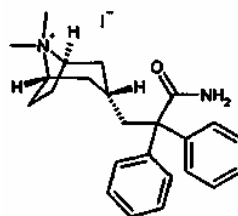


N-Бензил-3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонамід
Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонової кислоти (82,0мг, 0,235ммоль) у CH_2Cl_2 (3,0мл) змішували з PhCH_2NH_2 (28,2мкл, 0,258ммоль), хлористим етиленом (EDC) (49,5мг, 0,258ммоль), HOBT (3,2мг, 0,024ммоль) і $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ (0,232мл, 1,65ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 годин і випарювали. Одержаний залишок розчиняли у ДМСО і фільтрували. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної

у заголовку сполуки (29,8мг, 30%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 439 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (д, 2H), 1,96 (м, 1H), 2,23 (м, 2H), 2,38 (м, 4H), 2,63 (д, 3H), 2,83 (д, 2H), 3,66 (с, 2H), 4,41 (д, 2H), 6,93 (м, 2H), 7,22 (м, 3H), 7,38 (м, 10H).

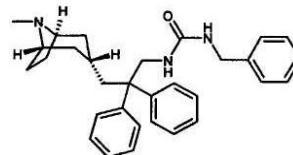
Приклад 10



(Ендо)-3-(2-карбамоїл-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3.2.1]октан йодид

Вказану у заголовку сполуку виготовляли з 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонамідом згідно зі способом прикладу 7 (33% виходу) з такими показниками: LCMS (ES) m/z 363 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,49 (д, 2H), 1,95 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,42 (м, 4H), 2,84 (д, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 7,39 (м, 10H).

Приклад 11



N-Бензил-3-[[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина

11a) 3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіламін

Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонітрилу (250мг, 0,758ммоль) у ТГФ (2,5мл) змішували з BH_3 (2,53мл, 1,5М у ТГФ, 3,79ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 годин і розводили H_2O (1,0мл). Потім розчин змішували з K_2CO_3 (0,1г) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Відкремлювали органічні шари, і водну частину екстрагували з ЕЮАс (2×3мл). Органічні шари об'єднували, збезднювали з Na_2SO_4 і випарювали. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (159мг, 63%) з такими показниками:

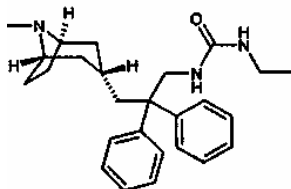
LCMS (ES) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 1,35 (д, 2H), 2,01 (м, 3H), 2,34 (с, 4H), 2,55 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,73 (м, 5H), 7,26 (м, 4H), 7,33 (м, 2H), 7,43 (м, 4H).

11b) 1-Бензил-3-[[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина

Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіламіну (50,0мг, 0,149ммоль) у CH_2Cl_2 (2,0мл) змішували з PhCH_2NCO (20,4мкл, 0,164ммоль) і $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ (62,8мкл, 0,447ммоль). Одержану суміш перемі-

шували при кімнатній температурі впродовж 1 години і випарювали. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (13,0мг, 19%) з такими показниками: LCMS (ES) m/z 468 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,24 (д, 2H), 1,94 (м, 3H), 2,25 (м, 4H), 2,49 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 7,22 (м, 6H), 7,33 (м, 4H).

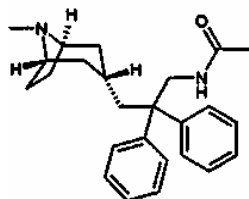
Приклад 12



1-Етил-3-[[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина

Титульну сполуку виготовляли з 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіламіну і CH_3CH_2NCO згідно зі способом прикладу 11 (45% виходу): LCMS (ES) m/z 406 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,03 (т, 3H), 1,33 (д, 2H), 1,94 (м, 3H), 2,25 (м, 4H), 2,55 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,07 (кв, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 7,24 (м, 6H), 7,34 (м, 4H).

Приклад 13

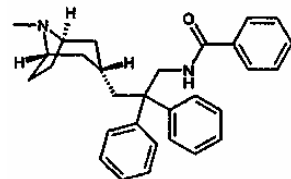


N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-ацетамід

Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіламіну (33,4мг, 0,10ммоль) у CH_2Cl_2 (0,5мл) змішували з Ac_2O (18,9мкл, 0,20ммоль) і піридином (16,2мкл, 0,20ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години і випарювали. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (10,7мг, 29%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 377 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,26 (д, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,96 (м, 3H), 2,26 (с, 4H), 2,53 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 7,24 (м, 6H), 7,33 (м, 4H).

Приклад 14



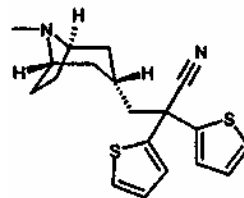
N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-1-бензамід

Вказану у заголовку сполуку виготовляли з 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-

дифеніл-пропіламіну і $(PhCO)_2O$ згідно зі способом прикладу 13 (8% виходу) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 439 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,28 (д, 2H), 2,00 (м, 3H), 2,24 (с, 4H), 2,59 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 7,31 (м, 6H), 7,39 (м, 6H), 7,50 (м, 3H).

Приклад 15

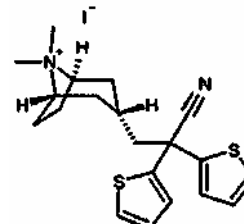


3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2-ди-тіофен-2-іл-пропіонітрил

Вказану у заголовку сполуку виготовляли з (ендо)-3-йодометил-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]октану і 2,2-ди-тіофен-2-іл-ацетонітрилу згідно зі способом прикладу 2С (34% виходу) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 343 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,79 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 3,80 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 7,02 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,37 (м, 2H).

Приклад 16

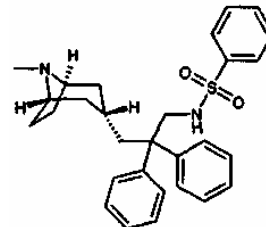


(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8-8-диметил-8-азоній-біцикло[3.2.1]-октан йодид

Вказану у заголовку сполуку виготовляли з 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-ди-тіофен-2-іл-пропіонітрилу згідно зі способом прикладу 7 (43%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,82 (д, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,23 (м, 3H), 2,58 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 3,37 (с, 6H), 4,25 (с, 2H), 7,02 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,36 (м, 2H).

Приклад 17



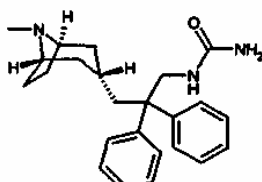
N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-бензолсульфонамід

Розчин 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіламіну (67,0мг, 0,20ммоль) у CH_2Cl_2 (2,0мл) змішували з $PhSO_2Cl$ (28,2мкл, 0,22ммоль) і $(CH_3CH_2)_3N$ (84,3мкл, 0,60ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години

і випарювали. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (51,5 мг, 54%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 475 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,39 (д, 2H), 2,01 (м, 3H), 2,30 (с, 1H), 2,69 (с, 5H), 3,60 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 7,12 (м, 4H), 7,27 (м, 6H), 7,55 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,78 (м, 2H).

Приклад 18

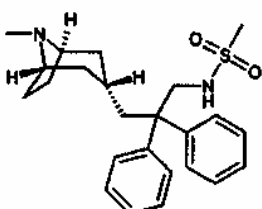


[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл сечовина

До розчину 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіламіну (50,0мг, 0,149ммоль) у CH₂Cl₂ (4,0мл) додавали ClSO₂NCO (31,2мл, 0,358ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів і випарювали. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (21,6мг, 38%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 378 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,33 (д, 2H), 2,01 (м, 3H), 2,29 (с, 4H), 2,57 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 7,25 (м, 6H), 7,34 (м, 4H).

Приклад 19

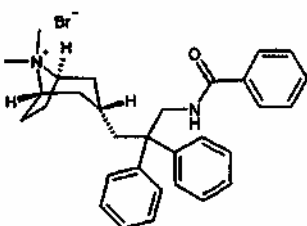


N-[3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-1-метансульфонамід

Вказану у заголовку сполуку виготовляли з 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіламіну і MeSO₂Cl згідно зі способом прикладу 17 (28% виходу) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 413 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,39 (д, 2H), 1,97 (м, 3H), 2,30 (с, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 7,23 (с, 6H), 7,33 (с, 4H).

Приклад 20



(Ендо)-3-((2,2-дифеніл-3-((1-феніл-метаноїл)-аміно)-пропіл)-8,8-диметил-8-азоній-біцикло[3.2.1]октан бромід

Розчин N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-бензаміду (29мг, 0,0683ммоль) у CH₂Cl₂ (0,5мл) і ацетоні (0,5мл) змішували з MeBr (0,342мл, 2,0М у t-бутилметиловому ефірі, 0,683ммоль).

Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин і випарювали. Подальше очищення звернено-фазовою РХВД (Gilson) забезпечувало одержання вказаної у заголовку сполуки (19,6мг, 64%) з такими показниками:

LCMS (ES) m/z 453 (M)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,20 (д, 2H), 2,32 (м, 7H), 2,65 (д, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 7,30 (м, 6H), 7,39 (м, 6H), 7,50 (с, 3H).

БІОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

Інгібувальну дію сполук M₃ mAChRs цього виходу визначали у наступних дослідженнях in vitro та in vivo:

Аналіз інгібування активації рецептора мобілізацією кальцію

Проводили моніторинг активованої рецептором мобілізації кальцію, як раніше описано¹⁰, для аналізу експресованої у клітинах CHO (клітинах яєчника китайського хом'ячка) стимуляції mAChRs. Клітини CHO зі стійкою експресією M₃ mAChRs клали у 96-лункові планшети з чорними стінками і прозорим дном. Через проміжок часу від 18 до 24 годин середовище видаляли і заміняли 100мкл завантажувального середовища (EMEM із солями Ерла, 0,1% бичачий сироватковий альбумін (BSA) для радіоімунаналізу (Sigma, St. Louis MO), і 4мкл флуор-3-ацетоксиметилового складно-ефірного флуоресцентного індикаторного барвника (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) і клали в інкубатор на 1 годину при 37°C. Потім середовище, що містило барвник, видаляли і заміняли свіжим середовищем (без Fluo-3 AM), і клітини клали в інкубатор на 10 хвилин при 37°C. Після цього клітини промивали 3 рази і клали в інкубатор на 10 хвилин при 37°C у 100мкл оціночного буфера (0,1% желатин (Sigma), 120ммоль NaCl, 4,6ммоль KCl, 1ммоль KH₂PO₄, 25ммоль NaHCO₃, 1,0ммоль CaCl₂, 1,1ммоль MgCl₂, 1,1ммоль глюкози, 20ммоль HEPES (pH 7,4)). Додавали 50мкл сполуки (1×10⁻¹¹ - 1×10⁻⁵М на кінець аналізу), і планшети клали в інкубатор на 10 хвилин при 37°C. Потім планшети клали у планшет-зчитувач інтенсивності флуоресцентного випромінювання (FLIPR, Molecular Probes), де клітини, які містили барвник, піддавали збудженню світлом (488нм) за допомогою аргонного лазера потужністю у 6 Ватт. Клітини активували додаванням 50мкл ацетилхоліну зі швидкістю 50мкл/сек (0,1-10нМ на кінець аналізу), приготованого у буфері, що містив 0,1% BSA. Мобілізацію кальцію, яку відстежують за зміною цитозольної концентрації кальцію, вимірювали за зміною інтенсивності емісії у 566нм. Зміна в інтенсивності емісії безпосередньо залежить від рівня вмісту цитозольного кальцію¹¹. В усіх 96 лунках випромінювання флуоресценції вимірювали одночасно, використовуючи охолоджену камеру приладу із зарядовим зв'язком (ПЗС-камеру). Одержані дані відмічали точками щосекунди. Ці дані наносили на схему і аналізували із використанням програмного статку GraphPad PRISM.

Бронхоспазм, індукований метахоліном

Реакцію-відповідь дихальних шляхів на метахолін визначали у активних і таких, що вільно пересуваються, мишей BalbC у кількості (n=6 у кожній групі). Для вимірювання збільшеної паузи (Penh) використовували барометричну плетизмографію, що являє собою безрозмірний вимір, який показав залежність від змін у реактивності дихальних шляхів, що виникає під час метахолінової провокації бронхів¹². Попередньо мишам інтраназально вводили 50мкл сполуки (0,003-10мкл на мишу) у 50мкл носія (10% ДМСО), і після цього їх

клали у плетизмографічну камеру. Впродовж 10 хвилин мишам у камері давали заспокоїтись перед початком вихідного Penh вимірювання, що триває впродовж 5 хвилин. Потім впродовж 2 хвилин мишам вводили аерозоль метахоліну (10мг/мл). Збільшену паузу Penh починали безперервно реєструвати впродовж 7 хвилин від початку введення аерозолі і продовжували ще впродовж 5 хвилин після введення. Дані по кожній миші наносили на схему і аналізували із використанням програмного статку GraphPad PRISM.