



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76571

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 453/00

A61K 31/435

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1-АЛКІЛ-1-АЗОНІАБІЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНКАРБАМАТУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТІВ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

1

2

(21) 20040706015

(22) 18.12.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/EP2002/014470, 18.12.2002

(31) P200200043

(32) 20.12.2001

(33) ES

(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Катена Руїс Хуан, ES, Фарреронс Галлемі Карлес, ES, Фернандес Серрат Анна, ES, Мікель Боно Ігнасіо, ES, Балса Лопез Долорс, ES, Лагунас Арнал Кармен, ES, Салседо Рока Кароліна, ES, Толедо Меза Натівідад, ES, Фернандес Гарсія Андрес, ES

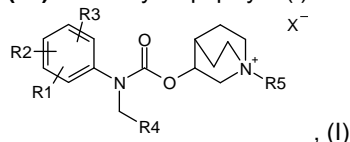
(73) К'ЄЗІ ФАРМАСЬЮТІЧІ С.п.А., ІТ

(56) EP 0 747 355

EP 0 801 067

WO 0104118

(57) 1. Сполука формули(I)



а також проліки, окремі ізомери, рацемічні і нерацимічні суміші ізомерів, фармацевтично прийнятні солі, поліморфно-ядерні лейкоцити та їхні сольвати, де:

R1, R2 і R3 є радикалами, незалежно вибраними з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, SH, CN, F, Cl, Br, I, COOH, CONH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH; як альтернатива, або R1 і R2, або R2 і R3 можуть формувати бірадикал, вибраний з групи, що складається з -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- і -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; R4 являє собою радикал, вибраний з групи, що складається з:

а) циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу і 1-, 2-нафтилу, причому всі вони факультативно (необов'язково) можуть бути замі-

щені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

b) C-приєднаного радикала п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, вибраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дане гетероциклічне кільце факультативно (необов'язково) може бути заміщене одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

c) C-приєднаного радикала системи біциклічного кільця, яка складається з фенілового кільця, приєднаного за типом злиття до п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, вибраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дана система біциклічного кільця факультативно (необов'язково) може бути заміщена одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

d) фенілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

(13) C2

(11) 76571

(19) UA

C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

R5 являє собою радикал, вибраний з групи, що складається з:

а) циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, причому всі вони факультативно (необов'язково) можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR7CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

б) (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-алкілу;

с) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома радикалами, незалежно вибраними з групи, що складається з R6, COR6, NH<sub>2</sub>, NR6R7, CONR6R7, NR7COR6, OH, OR6, COOR6, OCOR6, SO<sub>2</sub>R6, SH, SR6, SOR6, COSR6, SCOR6, CN, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу; R6 являє собою радикал, вибраний з групи, що складається з:

а) (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкілу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу, причому всі вони факультативно (необов'язково) можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR7CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

б) фенілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR7CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

с) C-приєднаного радикала п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, вибраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дане гетероциклічне кільце факультативно (необов'язково) може бути заміщене одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR7CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

d) C-приєднаного радикала системи біциклічного кільця, яка складається з фенілового кільця, приєднаного за типом злиття до п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, вибраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дана система біциклічного кільця факультативно (необов'язково) може бути заміщена одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, NR7CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

R7 являє собою радикал, вибраний з групи, що складається з H, феноксикарбонілу, бензилоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілкарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу та (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкілу; i

X являє собою фізіологічно прийнятний аніон.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R4 являє собою тіофен, факультативно (необов'язково) заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F.

3. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R4 являє собою феніл, факультативно (необов'язково) заміщений одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F.

4. Сполука за будь-яким з пп.1-3, яка **відрізняється** тим, що

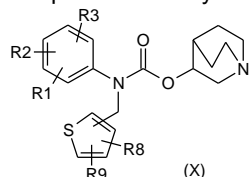
R<sub>5</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкіл, заміщений одним радикалом, обраним з групи, що складається з R6, COR6, NR6R7, CONR6R7, NR7COR6, OR6, COOR6, OCOR6, SR6, SOR6, SO<sub>2</sub>R6; а

R6 являє собою радикал, вибраний з групи, що складається з:

а) фенілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

b) С-приєднаного радикала п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, вибраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дане гетероциклічне кільце факультативно (необов'язково) може бути заміщене одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F.

5. Проміжна сполука формули (X)



а також проліки, окремі ізомери, рацемічні і нерацимічні суміші ізомерів, фармацевтично прийнятні солі, поліморфно-ядерні лейкоцити та їхні сольвати для приготування сполуки формули (I) за п.1, де R1, R2, R3, R8 і R9 є радикалами, незалежно один від одного вибраними з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, SH, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, за винятком тих випадків, коли R8 і R9 являють собою H; при цьому, як альтернатива, або R1 і R2, або R2 і R3 можуть фор-

мувати бірадикал, вибраний з групи, що складається з -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- і -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

6. Сполука за будь-яким з пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що конфігурація положення 3 в хінуклідіновому кільці являє собою (R).

7. Сполука за будь-яким з пп.1-6, яка призначена для виготовлення лікарського препарату для лікування нетримання сечі.

8. Сполука за п.7, яка призначена для виготовлення лікарського препарату для лікування нетримання сечі, що викликане підвищеною активністю сечового міхура.

9. Сполука за будь-яким з пп.1-6, яка призначена для виготовлення лікарського препарату для лікування синдрому подразненої товстої кишки.

10. Сполука за будь-яким з пп.1-6, яка призначена для виготовлення лікарського препарату для лікування респіраторних захворювань.

11. Сполука за п.10, яка призначена для виготовлення лікарського препарату для лікування захворювань, які входять до складу групи захворювань, що включає хронічну обструктивну легеневу хворобу, хронічні бронхіти, астму, емфізему і риніти.

12. Сполука за будь-яким з пп.1-6, яка призначена для виготовлення лікарського препарату для лікування хвороб очей.

13. Фармацевтичний склад, що містить сполуку за будь-яким з пп.1-6 в поєднанні з іншим терапевтичним засобом, вибраним з групи, що складається з: блокаторів каналів кальцію, антагоністів  $\alpha$  –  $\alpha_1$  до  $\alpha_n$ ,  $\beta_1$  до  $\beta_n$ , допаміноністів, кортикостероїдів, інгібіторів фосфодіестерази IV, антагоністів лейкотриєну D<sub>4</sub>, ендотеліантагоністів, антагоністів субстанції-P, протикашльових засобів, протизастійних засобів, антагоністів гістаміну H<sub>1</sub>, інгібіторів ліпооксигенази-5, антагоністів VLA-4 і теофіліну; і, крім того, сполучений з фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Даний винахід стосується нових сполук типу 3-алкілфенілкарбамоїлокси-1-алкіл-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан, що діють як антагоністи мускаринових рецепторів, приготування таких сполук, а також їх використання для профілактики і лікування хвороб дихальних шляхів, травного тракту, сечової системи.

Відомо, що сполуки, які характеризуються ефектом антагоніста щодо мускаринового рецептора, викликають розширення бронхів, пригнічення рухової функції шлунку і перистальтики кишечника, зниження секреції шлункового соку, сухість у роті, мідріаз (розширення зіниці), тахікардію, а також пригнічення скоротливої функції сечового міхура.

Період з 1983 по 1993рр. характеризувався безперервно виникаючими досягненнями в галузі вивчення фармакології мускаринового рецептора. Протягом цього періоду були клоновані і одержані експресії загалом п'яти людських генів, що кодифікують підтипи мускаринового рецептора (m1, m2, m3, m4 і m5). Вони кодували п'ять функціональних рецепторів (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> і M<sub>5</sub>).

Рецептор M<sub>1</sub> являє собою постсинаптичний нейрональний рецептор, локалізований, головним

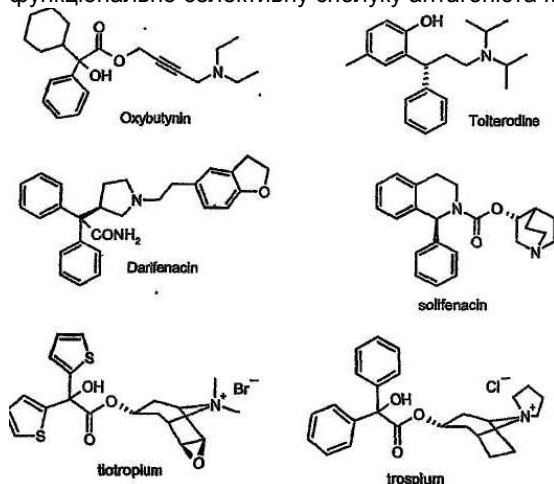
чином, в мозку і периферичних парасимпатичних залозах. В гладкому серцевому м'язі зосереджена основна популяція рецепторів M<sub>2</sub>. Рецептор M<sub>3</sub> переважно зосереджений в залозистих екзокринних тканинах, наприклад, в слинних залозах. Рецептор M<sub>4</sub> присутній, в основному, у корі головного мозку, смужках і деяких периферичних зосередженнях окремих видів. Рецептор M<sub>5</sub> був описаний у зв'язку з його присутністю в судинах головного мозку. Рецептори M<sub>2</sub> і M<sub>3</sub> співіснують в гладкому м'язі кишечника, сечовому міхурі і бронхах. Проте загальнодоступна інформація про стан технічного рівня в даній галузі людської діяльності вказує на те, що рецептор M<sub>3</sub> ініціює скоротливу здатність ендогенного нейротрансмітера в останніх трьох видах тканин.

Були створені декілька антагоністів M<sub>3</sub>, позбавлених M<sub>2</sub> спорідненості (афінності). Даний винахід пропонує рішення, що надолужує дану потребу, забезпечуючи існування такого виду антагоністів.

Викликає інтерес одержання селективних антагоністів рецептора M<sub>3</sub> для уникнення несприятливої дії внаслідок блокування інших мускарино-

вих рецепторів, особливо дії і серце через пригнічення рецептора  $M_2$ . В даний час, серед інших різних сполук, комерційно доступними є оксипутинін (Alza), троспіум (Madaus) і толтеродин (Pharma), що виявляють понижену селективність щодо рецепторів  $M_2$  і  $M_3$ . Проте, дарифенацин (Phizer) і соліфенацин (Yamanouchi) обидва перебувають у стадії клінічних досліджень, виявляють себе як антагоністи щодо  $M_3$  при пониженой афінності (спорідненості) щодо рецептора  $M_2$ .

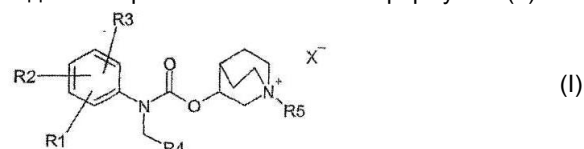
Тіотропіумбромід (Boehringer Ingelheim), навпаки, з однаковою афінністю зв'язується з мускариновими рецепторами  $M_3$  і  $M_2$ . Проте він значно повільніше відокремлюється від рецептора  $M_3$ , ніж від рецептора  $M_2$ , і згодом чинить тривалий вплив на рецептор  $M_3$ . Отже його можна розглядати як функціонально селективну сполуку антагоніста  $M_3$ .



Наводимо декілька патентних заявок з клопотанням про надання правового захисту щодо сполук з карбаміновими структурами, виступаючих як селективні антагоністи рецептора  $M_3$ : [JP 04/95071, WO 9506635, EP 747355, EP 801067 і WO 0200652]. В усіх цих документах описані карбамати, відмінні від тих, які подані у даному винаході, а два останні документи описують сполуки, структурно найбільш близькі до тих, що заявляються. [В документі WO 0104118] як селективні антагоністи рецепторів  $M_3$  описані декілька алкілхінуклідинових ефірів, але вони також відрізняються від сполук, що заявляються у даному винаході.

Сполуки, що заявляються у даному винаході, можуть бути використані або самостійно, або у поєднанні з іншими терапевтичними засобами, обраними з групи, що складається з: блокувачів каналів кальцію, антагоністів  $\alpha$ -адренорецепторів,  $\beta_2$ -агоністів, допамін-агоністів, кортикостероїдів, інгібіторів фосфодіестерази 4, антагоністів лейкотриєну D4, ендотелін-антагоністів, антагоністів субстанції-P, протикашльових засобів, протизастійних засобів, антагоністів гістаміну  $H_1$ , інгібіторів ліпооксигенази-5, антагоністів VLA-4 і теофіліну.

Предметом даного винаходу є нові алкілхінуклідинові карбамати за основною формулою (1)



і проліки, окремі ізомери, рацемічні та нерацемічні суміші ізомерів, фармацевтично прийнятні солі, поліморфно-ядерні лейкоцити і їхні сольвати, де:

R1, R2 і R3 є радикалами, незалежно обраними з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, SH, CN, F, Cl, Br, I, COOH, CONH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH; як альтернатива, або R1 і R2, або R2 і R3 можуть формувати бірадикал, обраний з групи, що складається з -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- і -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

R4 являє собою радикал, обраний з групи, що складається з:

a) циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу і 1-, 2-нафтилу, причому всі вони факультативно (необов'язково) можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

b) C-приєднаного радикала п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, що найменше, один гетероатом, обраний з групи, що складається з O, S і N, причому дане гетероциклічне кільце факультативно (необов'язково) може бути заміщене одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

c) C-приєднаного радикала системи біциклічного кільця, яка складається з фенілового кільця, за типом злиття приєднаного до п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, що найменше, один гетероатом, обраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дана система біциклічного кільця факультативно (необов'язково) може бути заміщена одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

d) фенілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

R5 являє собою радикал, обраний з групи, що складається з:

а) циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, причому всі вони факультативно (необов'язково) можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

б) (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-алкілу;

с) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома радикалами, незалежно обраними з групи, що складається з R<sub>6</sub>, COR<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, OH, OR<sub>6</sub>, COOR<sub>6</sub>, OCOR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, SH SR<sub>6</sub>, SOR<sub>6</sub>, COSR<sub>6</sub>, SCOR<sub>6</sub>, CN, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу і біцикло[2.2.1]гептанілу;

R<sub>6</sub> являє собою радикал, обраний з групи, що складається з:

а) (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкілу, циклопропілу, циклобутану, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, норборненілу, біцикло[2.2.1]гептанілу, причому всі вони факультативно (необов'язково) можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

б) фенілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

с) С-приєднаного радикала п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, обраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дане гетероциклічне кільце факультативно (необов'язково) може бути заміщене одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

d) С-приєднаного радикала системи біциклічного кільця, яка складається з фенілового кільця, за типом злиття приєднаного до п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, обраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дана система біциклічного кільця факультативно (необов'язково) може бути заміщена одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, оксо(=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, NR<sub>7</sub>CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

R<sub>7</sub> являє собою радикал, обраний з групи, що складається з H, феноксикарбонілу, бензилоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілкарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу і (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкілу; і

X являє собою фізіологічно прийнятний аніон, наприклад, хлорид, бромід, йодид, гідроокис, сульфат, нітрат, фосфат, ацетат, трифторацетат, фумарат, цитрат, тартрат, оксалат, сукцинат, манделат, метансульфонат і р-толуолсульфонат.

В одному з прикладів здійснення винаходу R<sub>4</sub> являє собою 2-тіофен, 3-тіофен або феніл, причому всі три факультативно (необов'язково) можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F.

В інших прикладах здійснення R<sub>5</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкіл, заміщений одним радикалом, обраним з групи, що складається з R<sub>6</sub>, COR<sub>6</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>7</sub>COR<sub>6</sub>, OR<sub>6</sub>, COOR<sub>6</sub>, OCOR<sub>6</sub> SR<sub>6</sub>, SOR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>; а

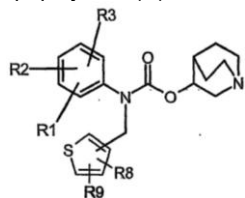
R<sub>6</sub> являє собою радикал, обраний з групи, що складається з:

а) фенілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F;

б) С-приєднаного радикала п'яти- або шестичленного гетероциклічного кільця, що містить, щонайменше, один гетероатом, обраний з групи, яка складається з O, S і N, причому дане гетероциклічне кільце факультативно (необов'язково) може бути заміщене одним або кількома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з OH, SH, NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F.

Ще одним предметом даного винаходу є нова проміжна сполука (посередник), представлена формулою (X)



(X)

а також проліки, окремі ізомери, рацемічні або нерацемічні суміші ізомерів, фармацевтично прийнятні солі, поліморфно-ядерні лейкоцити і їхні сольвати, призначені для приготування сполуки, поданої формулою (I) за п. формули 1 винаходу, де:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є радикалами, незалежно обраними з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, SH, CN, F, Cl, Br, I, CONH<sub>2</sub>, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфанілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфінілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксилу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним або кількома F, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, факультативно (необов'язково) заміщеного одним чи кількома F або OH, за винятком тих випадків, коли R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> являють собою H; як альтернатива, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, або R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> можуть формувати бірадикал, обраний з групи, що складається з -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- і -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Ще в одному прикладі здійснення даного винаходу конфігурацією положення 3 хінуклідинового кільця всіх згаданих вище сполук є (R).

В усіх випадках, де сполуки за формулою (1) мають асиметричний вуглець, їхні рацемічні суміші можуть бути розчинені в їх енантіомерах традиційними способами, наприклад, шляхом поділу методом колончастої хроматографії зі стаціонарною хіралною фазою або шляхом фракціонованої кристалізації їхніх діастероізомерних солей. Останні можуть бути приготовлені в результаті реакції енантіомерично чистих кислот або основ. Хіральні сполуки за формулою (1) можуть бути також одержані методом енантіоселективного синтезу за допомогою хіральних попередників.

Даний винахід стосується також фізіологічно прийнятних солей карбаматів за основною структурною формулою (1). Термін «фізіологічно прийнятні солі» означає солі, які є фармацевтично допустимими і мають задану фармацевтичну активність спорідненої сполуки.

В перелік таких солей входять:

кислі адитивні солі, утворені неорганічними кислотами, наприклад, як соляною, бромистоводневою, азотною, сірчаною, фосфорною кислотами, а також органічними кислотами, наприклад, як оцтовою, бензосульфоною, бензойною, камфорсульфоною, мигдалевою, метансульфоною, шавлевою, бурштиною, фумаровою, винною і малеїною кислотами.

Солі, утворені в тих ситуаціях, коли кислотний

протон, присутній у спорідненій сполуці, або замінюється іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу чи іоном алюмінію, або вступає в координаційний зв'язок з органічною чи неорганічною основою. Прийнятними органічними основами є діетиламін і триетиламін. Перелік прийнятних неорганічних основ включає гідроокис алюмінію, гідроокис кальцію, гідроокис калію, карбонат натрію, гідроокис натрію (ідкий натр).

Слід мати на увазі, що всі посилання на фармацевтично прийнятні солі включають адитивні форми розчинників (сольвати) або кристалічні форми (поліморфи) однієї і тієї ж самої кислоти адитивної солі.

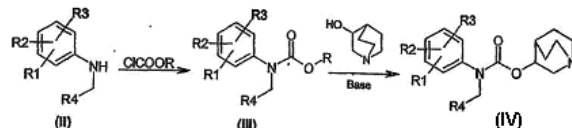
В даному описі терміни «алкіл» і «алкоксил» включають поняття про структури з прямим і розгалуженим ланцюгом.

Сполуки за основною структурною формулою (I) можуть бути одержані з проміжних сполук (посередників) за основною формулою (IV), які приготовляються з використанням трьох основних способів (а саме, А, В і С), схематично поданих нижче.

Вихідні арилалкіламіни (II) представлені на комерційному ринку або можуть бути одержані будь-яким відомим з літератури способом, наприклад, алкілуванням анілінів, відновним амінуванням або відновленням анілідів.

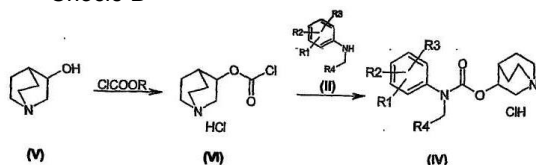
Відповідно до способу А, ацилювання арилалкіламіну (II) за допомогою хлороформіату (наприклад, метилхлороформіату, етилхлороформіату або 4-нітрофенілхлороформіату) в інертному розчиннику [наприклад, диметилформаміді (DMF), дихлорометані (DCM), 1,2-дихлороетані (1,2-DCE), тетрагідрофурані (THF) або толуолі] проводиться спочатку при температурі від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником (дефлегмацією) розчинника. В деяких випадках рекомендується проводити цю реакцію з використанням як розчинник відповідного хлороформіату або з використанням основи, наприклад, третинного аміну або карбонату калію. Потім вводять алкоксильну частку за допомогою реакції трансестерифікації між посередником карбамату (III) і 3-хінуклідолом з використанням основи, наприклад, металевого натрію (sodium metal), гідриду натрію або метоксиду натрію. Реакція може проводитися при температурі від 0°C до температури дефлегмації розчинника.

Спосіб А



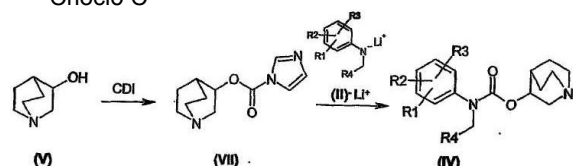
Відповідно до способу В, 3-хінуклідол спочатку вступає в реакцію з хлороформіатом (наприклад, трихлорометилхлороформіатом) в інертному розчиннику (наприклад, DMF, DCM, 1,2-DCE), при температурі від 0°C до температури дефлегмації розчинника, з метою одержання відповідного гідрохлориду (хлоргідрату) хлороформіату хінуклідолу. Потім арилалкіламін (II) ацилюється хлороформіатом хінуклідолу. Реакція проводиться в інертному розчиннику (наприклад, DMF, DCM, CHCl<sub>3</sub>, 1,2-DCE) при температурі від 20°C до тем-

пературі дефлегмації розчинника.  
Спосіб B



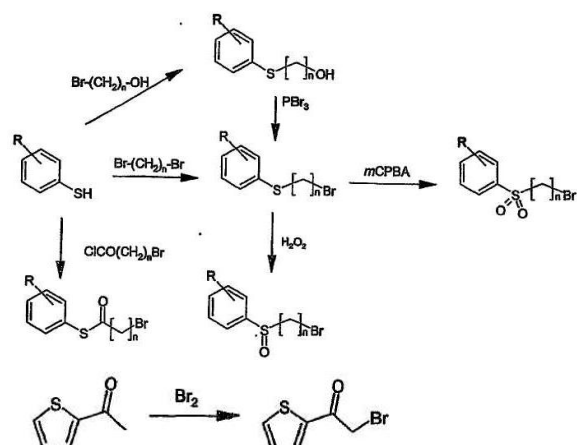
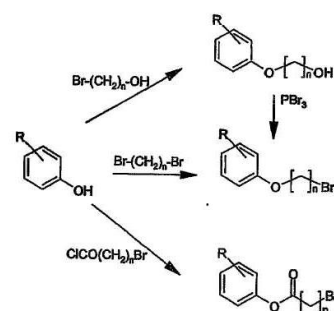
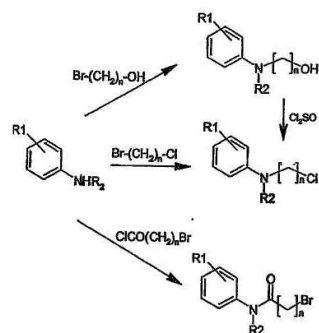
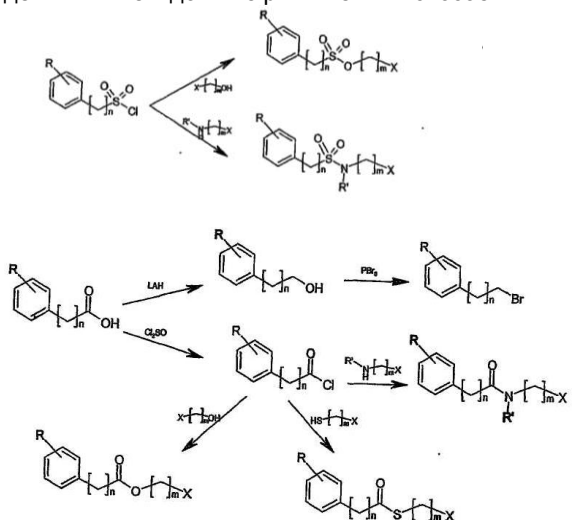
Відповідно до способу С, 3-хінуклідол спочатку вступає в реакцію з карбонілдіімідазолом (CDI) в інертному розчиннику (наприклад, DCM, 1,2-DCM) при кімнатній температурі з метою одержання відповідного імідазол-1-карбоксилевої кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]-окт-3-ил ефіру. Потім арилалкіламін (II) металізується в інертному розчиннику (наприклад, TFI) з використанням BuLi і додається ефір при температурі від 0°C до кімнатної температури.

Спосіб С

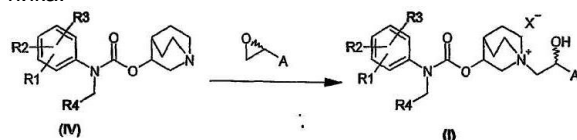


Сіль четвертинного амонію за загальною формулою (I) може бути приготовлена в результаті реакції N-алкілювання між алкілювальним реагентом (R5-X) і сполукою за основною формулою (IV) з використанням інертного розчинника [наприклад, DMF, DCM, CHCl<sub>3</sub>, 1,2-DCE, CH<sub>3</sub>CN] при температурі від 20°C до температури дефлегмації розчинника.

Сполуки R5-X можуть бути придбані на комерційному ринку або приготовлені за одним з наведених нижче відомих з рівня техніки способів.



Крім того, якщо R5 являє собою -CH<sub>2</sub>-CHON-A, де А є будь-яким радикалом, за винятком Н, четвертинна сіль амонію за основною формулою (I) може бути приготовлена шляхом реакції алкілювання між епоксидом і сполукою за основною формулою (IV) в інертному розчиннику (наприклад, DMF, DCM, CHCl<sub>3</sub>, 1,2-DCE, CH<sub>3</sub>CN) при температурі від 20°C до температури дефлегмації розчинника.



Сполуки за даним винаходом є селективними антагоністами рецептора M3 на протипагу рецептору M2. У цій якості вони можуть бути використані для лікування нетримання сечі (зокрема у тих випадках, коли воно викликане надмірною активністю сечового міхура), синдрому подразненої товстої кишки, респіраторних захворювань (зокрема, хронічної обструктивної (закупорювальної) легеневої хвороби, хронічних бронхітів, астми, емфі-

земи і ринітів), а також для лікування очних хвороб.

Іншими словами, ще одним предметом даного винаходу є використання карбаматів за формулою (I) для приготування лікарських препаратів для лікування наступних захворювань:

нетримання сечі (зокрема, якщо воно викликає надмірною активністю сечового міхура); синдрому подразненої товстої кишки, респіраторних захворювань, зокрема, хронічної обструктивної (закупорювальної) легеневої хвороби; хронічних бронхітів, астми, емфіземи і ринітів. Крім того, предметом винаходу є їх використання для приготування медичних препаратів для лікування очних хвороб.

Випробування на зв'язуваність з людськими мускариновими рецепторами M2 і M3

Проведені дослідження продемонстрували активність антагоніста M3 сполуки за формулою (I), а також його вибірковість відносно рецептора M2. Перелічені деякі результати, одержані для клонованих людських мускаринових рецепторів M2 і M3, а також описана використана методологія.

Використовувалися мембрани з клітин CHO-K1, інфіковані людськими рецепторами M2 або M3. Методика дослідження обох рецепторів полягала в наступному: клітинні мембрани (15-20µg) були інкубовані з [<sup>3</sup>H]-NMS (0,3-0,5nM) протягом 60хв. при 25°C за присутності або за відсутності антагоністів. Процес інкубації проходив в полістиринових мікропланшетах з 96 лунками загальним інкубаційним об'ємом 0,2мл PBS pH7,4. Жодного специфічного приєднання не було виявлено в паралельних тестах за присутності атропіну (5µM). Зразки фільтрували через скловолочно типу GF/C, попередньо інкубовані PEI 0,3%. Фільтри промивали 3-4 рази 50mM Tris-HCl, 0,9% NaCl, pH7,4 при 4°C і висушували при 50°C протягом 45хв. Гранична радіоактивність фільтра визначалася методом підрахунку рідинної сцинтиляції.

Для розрахунку постійної пригнічення (K<sub>i</sub>) криві зміщення були досліджені методом нелінійної регресії (GraphPad Prism). Постійна дисоціації (K<sub>d</sub>) [<sup>3</sup>H]-NMS для кожного рецептора була одержана через криві (графіки) насичення, одержані в тих самих умовах, в яких ставилися експерименти на відповідних антагоністах. Одержані результати, виражені у вигляді середнього значення результатів двох незалежних дуплексних експериментів, подані в таблиці, наведеній нижче. Значення відношення M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub> більше 1 вказують на селективну активність M<sub>3</sub>.

	M3 (K <sub>i</sub> , nM)	M2/M3 (відношення)
ОКСИБУТИНІН	2,04	3
ТОЛТЕРОДІН	10,20	1
ДАРИФЕНАЦІН	2,97	56
СОЛІФЕНАЦІН	8,30	10
Внутр. 29	0,02	105
Внутр. 32	0,15	23
Зовнішн. 11	0,34	80
Зовнішн. 50	0,06	345
Зовнішн. 69	0,02	32

#### ПРИКЛАДИ

Винахід може бути проілюстрований наступними прикладами здійснення, які не обмежують

його обсяг захисту.

Структури різних сполук були підтверджені Н-NMR, зареєстровані приладами Varian GEMINI або Gemini-300MNz, а хімічні зміни порівняно з внутрішніми еталонними даними TMS виражені за допомогою ррт(5). Номенклатура, використана в даному документі, заснована на AUTONOM (Automatic Nomenclature), на комп'ютеризованій системі Beilstein Institute для створення систематичної класифікації UPAC

Посередник 1: (R)-3-хінуклідилхлороформіат, гідро хлорид

До розчину 8,7мл (74,8ммол) трихлорометилхлороформіату в 240мл дихлорометану додавали по краплях розчин 4,75г (37,4ммол) (R)-3-хінуклідилу 240мл дихлорометану при 0°C в інертній атмосфері та при безперервному струшуванні. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, а розчинник відганяли при пониженому тиску. У результаті отримали 8,46г (37,4ммол) твердої речовини білого кольору, відповідної названій вище. IR(KBr, см<sup>-1</sup>): 3380, 2650-2500, 1776.

Посередник 2: (R)-3-імідазол-1-карбонової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір.

До суспензії 20,0г (157ммол) (R)-3-хінуклідилу в 400мл дихлорометану додавали 31,55г (189ммол) DCI при кімнатній температурі. Розчин жовтого кольору перемішували протягом 4 годин в інертній атмосфері. Потім додавали 340мл води. Органічний шар висушували за присутності безводного сульфату натрію. Потім розчинник відганяли при пониженому тиску. Одержану тверду речовину кристалізували за присутності ізопропілацетат (IPAC)-гептану з одержанням 23,5г (68%) названої вище речовини. IR(KBr, см<sup>-1</sup>): 1746.

Посередник 3: (R)-3-Бензилфенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір-гідроклорид (хлоргідрат)

#### Спосіб А

До розчину 5,1г (20ммол) етилового ефіру бензилфенілкарбамінової кислоти (Dannley, L.J. Org. chim., 1957, 22, 268) і 7,63г (60ммол) 3-хінуклідолу в 120мл толуолу додавали 800мг (20ммол) гідриду натрію (60% масляного дисперсного складу) і протягом трьох годин суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (дефлегмували).

Протягом цього часу додавали толуол для відшкодування виведеного обсягу. Продукту, що бере участь в реакції, давали можливість остигнути, розбавляли його толуолом (250мл), промивали водою і осушували за присутності безводного сульфату натрію. Потім розчинник відводили при пониженому тиску. Одержане масло обробляли при кімнатній температурі етанолом, насиченим хлористим воднем, розчинник відводили, а одержаний твердий продукт диспергували в суміші етилацетату з діетиловим ефіром при співвідношенні 1:1 з метою одержання 230мг (0,6ммол) білої твердої речовини, відповідної названій вище сполучі (точка плавлення: 54°C).

#### Спосіб В

До суспензії 750мг (2,58ммол) 3-хінуклідилхлороформіат-хлоргідрату в 20мл 1,2-DCE по краплях додавали розчин 395мг (2,15ммол) N-фенілбензиламіну в 5мл 1,2-DCE.



Після припинення додавання суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником (дефлегмуванню) протягом трьох годин. Речовинам, що брали участь в реакції, давали можливість остигнути і вилучали розчинник під пониженим тиском. Залишок піддавали очищенню методом колончастої хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , розчинник для елюювання:  $\text{CHCl}_3$  - метанол 10:1), одержуючи 720мг (1,95ммол) гігроскопічної піни, відповідної вказаній вище сполуці. IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400-3200, 2700-2300, 1700 $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ : 12,30 (s, 1H), 7,20-6,90 (m, 10H), 5,10 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

#### Спосіб С

До розчину 2,73г (14,9ммол) N-фенілбензиламіну в 20мл THF, попередньо охолодженому до  $-10^\circ\text{C}$ , по краплях додавали 5,96мл n-BuLi (2,5M). При  $-10^\circ\text{C}$  поволі додавали 3,29г (14,9ммол) посередника 2 в 35мл THF. Одержану суміш перемішували протягом 2 годин і давали можливість нагрітися до кімнатної температури, потім додавали 35мл води. Розчин екстрагували за допомогою етилацетату, органічну фазу висушували за присутності безводного сульфату натрію і вилучали розчинник при пониженому тиску. Залишок розчиняли в EtOH/HCl, а розчинник повторно випаровували. Новий осад піддавали очищенню методом колончастої хроматографії (розчинник для елюювання: хлороформ - метанол 10:1), одержуючи 1,53мг гігроскопічної піни, відповідної вказаній вище сполуці. IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400-3200, 2700-2300, 1700 $\text{cm}^{-1}$ .

Наступні посередники (від 4 до 15) були приготовлені з використанням способу В, описаного [в патентній заявці WO 0200652]:

Посередник 4: (R)-Бензил-м-толікарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид (хлоргідрат).

Посередник 5: (R)-Бензил-(3-фторофеніл) карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 6: (R)-(4-Фторобензил) фенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 7: (R)-(4-Фторобензил)-м-толілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 8: (R)-(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 9: (R)-(4-Фторобензил)-(3-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 10: (R)-(3,4-Дифторобензил)фенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 11: (R)-(3,4-Дифторобензил)-м-толілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 12: (R)-(3,4-Дифторобензил)-(2-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 13: (R)-(3,4-Дифторобензил)-(3-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 14: (R)-(2-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 15: (R)-(3-Фторофеніл)-(3,4,5-фторобензил)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Посередник 16: (R)-3-Циклогексилметилфенілкарбамоїлокси-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; гідрохлорид.

Посередник 17: (R)-Тіофен-2-ілметил-м-толілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,25 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,84 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,10-2,60 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,145 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 4H).

Посередник 18: (R)-(2-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,20 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,15-2,50 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 4H).

Посередник 19: (R)-(3-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,20 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,15-2,50 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 2H).

Посередник 20: (R)-(3-Метилтіофен-3-ілметил)фенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 11,69 (br, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,17-6,90 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,40-2,60 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,19-1,80 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,61 (m, 1H).

Посередник 21: (R)-3-[(4-Бромтіофен-2-ілметил)фенілкарбамоїлокси]-1-азабіцикло[2.2.2]октан; гідрохлорид

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,42-7,30 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (br, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,30 (br, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,80 (br, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

Посередник 22: (R)-(5-Метилтіофен-2-ілметил)фенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 12,20 (br, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,16-6,90 (br, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,53 (br, 1H), 3,35-3,00 (m, 4H), 2,82 (br, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H).

Посередник 23:  $\Lambda$ -(5-Хлоротіофен-2-ілметил)-(2-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-7,27 (m, 3H), 7,23-7,05 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,75-1,53 (m, 2H).

Посередник 24: (R)-(5-Бромтіофен-2-ілметил)фенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,42-7,29 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,30 (br, 1H), 5,04 (m,

1H), 4,86 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,80 (br, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Посередник 25: (R)-(5-Бромтіофен-2-ілметил)-m-толількарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,21 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,80 (br, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00-1,60 (m, 4H).

Посередник 26: (R)-(3-Фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8,14 (br, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,99-6,92 (m, 4H), 5,07 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,65 (ddd, 1H), 3,27-3,08 (m, 4H), 2,90 (q, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H).

Посередник 27: (R)-(2-Фторофеніл)-(3-метилтіофен-2-ілметил)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,31 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,10-6,92 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,35-2,98 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Посередник 28: (R)-(2-Фторофеніл)-(5-метилтіофен-2-ілметил)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,31 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 3H), 6,59 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,37-3,00 (m, 4H), 2,86 (br, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H).

Посередник 29: (R)-(5-Хлоротіофен-2-ілметил)-(3-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,34 (td, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,95-6,78 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 4H), 2,93 (br, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Посередник 30: (R)-(5-Етилтіофен-2-ілметил)-m-толількарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,40-7,28 (m, 3H), 7,15-7,02 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,55-3,35 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,80 (q, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,55 (m, 4H), 1,28 (t, 3H).

Посередник 31: (R)-Фенілтіофен-3-ілметилкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,35-7,24 (m, 4H), 7,12-6,92 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,48 (ddd, 1H), 3,25-2,97 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,10-1,77 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Посередник 32: (R)-Тіофен-3-ілметил)-m-толількарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,27 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,82 (br, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,28-2,98 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H).

Посередник 33: (R)-(2-Фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,38-7,20 (m, 2H), 7,11 (d, 1H),

7,10-6,95 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,78 (dd, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,30-2,95 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H).

За способом, описаним вище, були також приготвлені наступні нові посередники, ідентифіковані як <sup>1</sup>H-NMR:

(R)-(2-Фторофеніл)-(3-метилтіофен-2-ілметил)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-3-(4-Бромотіофен-2-ілметил)-m-толількарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(4-Бромотіофен-2-ілметил)-(2-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(4-Бромотіофен-2-ілметил)-(3-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(3-Фторофеніл)-(5-метилтіофен-2-ілметил)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(5-Хлоротіофен-2-ілметил) фенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло [2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(5-Бромотіофен-2-ілметил)-(2-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(5-Бромотіофен-2-ілметил)-(3-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(5-Етилтіофен-2-ілметил) фенілкарбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(5-Етилтіофен-2-ілметил)-(2-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло [2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

(R)-(5-Етилтіофен-2-ілметил)-(3-фторофеніл)карбамінової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил ефір; гідрохлорид.

Приклад 1: (R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-циклопропіл-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

200мг (0,59ммол) посередника 3 і 0,47мл бромциклопропану (0,59ммол) перемішували в 5мл ацетонітрилу/хлороформу (2:3). Одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником (піддавали дефлегмуванню) протягом 12 годин. Розчинник випаровували, а залишок очищали методом колончастої хроматографії [SiO<sub>2</sub>, елюент: дихлорометан-метанол (20:1)] з метою одержання 130мг (47%) гігроскопічної білої твердої речовини, відповідної вищеназваній сполучі. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,27 (m, 10H), 4,87 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,18 (ddd, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,80-2,50 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 1,98(m, 2H), 1,65-1,18 (m, 6H).

Відповідно до процесу за Прикладом 1 були синтезовані наступні сполуки:

Приклад 2: (R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-(2-хлоробензил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 131мг (45%) речовини у вигляді масла жовтого кольору. IR (плівка, см<sup>-1</sup>): 1694. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7,60-7,16 (m, 14H), 5,03 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 3: (R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-(5-метилсульфаніл-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфанілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 77мг (53%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,27-7,18 (m, 10H), 6,97 (t, 2H), 6,82 (dd, 2H), 5,12 (dd, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,30-4,05 (m, 3H), 4,05-3,70 (m, 4H), 3,05 (dd, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Приклад 4: (R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-етоксикарбонілметил-1-азоніабіцикло[2.2.2]-октан; бромід

Було одержано 60мг (35%) речовини у вигляді масла. IR (плівка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1743, 1701.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,28 (m, 10H), 5,15-4,80 (m, 5H), 4,40-3,50 (m, 8H), 2,38 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,29 (t, 3H).

Приклад 5: (R)-3-(Бензил-*m*-толїлкарбамоїлокси)-1-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 120мг (25%) твердої речовини білого кольору. IR (плівка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1694.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,30-6,80 (m, 11H), 6,62 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 6H), 3,09 (t, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,40 (m, 5H).

Приклад 6: (R)-3-[(Бензил-(3-фторофеніл)карбамоїлокси)-1-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 51мг (16%) твердої речовини білого кольору. IR (плівка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1705.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,30-6,90 (m, 10H), 6,80 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 5H), 3,41 (t, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,21-1,60 (m, 5H).

Приклад 7: (R)-3-[(4-Фторобензил)фенілкарбамоїлокси]-1-(2-*m*-толїлетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 110мг (42%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-7,00 (m, 10H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (t, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,00-3,60 (m, 5H), 3,30 (br, 1H), 2,95 (br, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,61 (m, 1H).

Приклад 8: (R)-1-[2-(4-Етоксифеніл)етил]-3-[(4-фторобензил)фенілкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 106мг (38%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-6,95 (m, 11H), 6,79 (d, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,15-3,60 (m, 6H), 3,95 (q, 2H), 3,35 (br, 1H), 3,05 (br, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 4H), 1,38 (t, 3H).

Приклад 9: (R)-3-[(4-Фторобензил)фенілкарбамоїлокси]-1-[2-(4-нітрофеніл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 72мг (26%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,04 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,40-7,03 (m, 7H), 6,98 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,95-3,70 (m, 4H), 3,55 (br, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,05 (br, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Приклад 10: (R)-1-[2-(2,4-Дифторофенілсульфаніл)етил]-3-[(4-фторобензил)фенілкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 182мг (64%) твердої речовини

жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,61 (ddd, 1H), 7,40-7,17 (m, 6H), 7,09 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,23 (ddd, 1H), 4,00-3,50 (m, 5H), 3,45-3,20 (m, 3H), 2,93 (br, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 11: (R)-3-[(4-Фторобензил)фенілкарбамоїлокси]-1-3-феноксипропіл-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 32мг (10%) твердої речовини білого кольору. IR (плівка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1703.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-6,80 (m, 12H), 6,85 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40-1,80 (m, 7H).

Приклад 12: (R)-1-Циклобутилметил-3-[(4-фторобензил)-*m*-толїлкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 132мг (63%) речовини у вигляді масла.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,25-7,17 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,88 (br, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,10-3,80 (m, 3H), 3,56 (d, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,05 (br, 1H), 2,75 (br, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,10-0,90 (m, 11H).

Приклад 13: (R)-1-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 190мг (60%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-6,92 (m, 10H), 6,76 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,25-3,60 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,40-1,50 (m, 4H).

Приклад 14: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 47мг (19%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,11 (d, 2H), 7,30-6,87 (m, 10H), 5,80-5,50 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,35-3,90 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,45-1,80 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 15: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[2-оксо-2-(1H-пірол-2-іл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 90мг (55%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,00 (m, 9H), 6,97 (t, 2H), 5,30 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,20 (br, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H).

Приклад 16: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(2-оксо-2-тіофен-2-іл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 101мг (60%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,39 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,30-7,18 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H), 6,97 (t, 2H), 5,71 (dd, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,78 (dd, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,35-3,90 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,45-1,55 (m, 4H).

Приклад 17: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(3-метоксифеноксикарбонілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 43мг (24%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,16 (m, 7H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,97 (t, 2H), 5,21-4,90 (m, 3H), 4,85 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,25-3,60 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,35 (m, 1H),

2,20-1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 18: (R)-1-Циклопентилкарбамоїлметил-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 100мг (39%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,78 (m, 1H), 7,35-7,00 (m, 6H), 6,97 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,30-3,85 (m, 4H), 4,23 (d, 1H), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,10-1,40 (m, 12H).

Приклад 19: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[2-фторофенілкарбамоїл]-метил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 93мг (60%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 10,23 (br, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,40-6,98 (m, 9H), 6,94 (t, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30-3,70 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

Приклад 20: (R)-1-[2-(4-ацетиламінофенілсульфаніл)етил]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 30мг (9%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 9,52 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,40-6,94 (m, 9H), 5,10 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,30-4,00 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Приклад 21: (R)-1-[2-(2,3-Диметилфенілсульфаніл)етил]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 94мг (59%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,00 (m, 9H), 6,96 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,25-3,90 (m, 3H), 3,85-3,40 (m, 3H), 3,40-3,10 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 22: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[2-(1-метил-1H-імідазол-2-ілсульфаніл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 79мг (49%) речовини у вигляді масла коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,67 (d, 1H), 7,32-7,05 (m, 6H), 6,97 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,40-4,10 (m, 2H), 4,10-3,60 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,20-1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 23: (3R,SS) і (3R,8R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[2-(2-метоксибензенесульфініл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 72мг (47%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,62 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,35-7,00 (m, 8H), 6,96 (t, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75-3,50 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Приклад 24: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(2-метоксифенілсульфаніл-карбонілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 66мг (31%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,00 (m, 10H), 6,97 (t, 2H), 5,25-5,05 (m, 3H), 4,77 (dd, 2H), 4,50-3,80 (m, 5H), 3,76 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Приклад 25: (R)-1-(2-Бензоїлоксіетил)-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 52мг (30%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,02 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,30-6,85 (m, 8H), 5,12 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 4H), 4,45-3,80 (m, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

Приклад 26: (R)-1-(2-Бензоїламіноетил)-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 56мг (39%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 9,38 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,55-7,30 (m, 4H), 7,30-7,00 (m, 5H), 6,94 (t, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 5H), 3,32 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Приклад 27: (R)-1-[2-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)етил]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 56мг (39%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,82-7,70 (m, 4H), 7,35-7,00 (m, 6H), 6,96 (t, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,35-3,80 (m, 8H), 3,40-2,95 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Приклад 28: (R)-1-(2-Бензенесульфоніламіноетил)-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 64мг (39%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,90-7,76 (m, 3H), 7,47 (dd, 2H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25-7,00 (m, 4H), 6,93 (t, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,75 (dd, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 6H), 3,40-3,00 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

Приклад 29: (R)-1-[3-(2-Ціанофенокси)пропіл]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 92мг (55%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,54 (m, 2H), 7,35-6,90 (m, 10H), 5,17 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,35-3,80 (m, 8H), 3,31 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,45-1,80 (m, 6H), 1,65 (m, 1H).

Приклад 30: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[3-(3-нітрофенокси)-пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 250мг (47%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,83 (ddd, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33-7,00 (m, 7H), 6,96 (t, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,15-3,60 (m, 6H), 3,25 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,35-1,80 (m, 6H), 1,63 (m, 1H).

Приклад 31: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[3-(4-метилпіримідин-2-ілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 25мг (11%) твердої речовини оранжевого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,50-6,90 (m, 10H), 5,16 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,15-3,40 (m, 7H), 3,22 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,40-1,80

(m, 9H), 1,63 (m, 1H).

Приклад 32: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-[3-(піридин-2-ілсульфаніл)-пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 24мг (11%) речовини у вигляді масла червоного кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,41 (ddd, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,35-6,90 (m, 10H), 5,13 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,20-3,55 (m, 6H), 3,23 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 6H).

Приклад 33: (R)-1-[3(Бензооксазол-2-ілсульфаніл)пропіл]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 80мг (35%) твердої речовини оранжевого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,00 (m, 10H), 6,96 (t, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,55 (m, 5H), 3,69 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,40-1,80 (m, 4H), 1,57 (m, 1H).

Приклад 34: (R)-1-[3-(2-Фторобензенесульфеніл)пропіл]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 81мг (45%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,89 (td, 1H), 7,68 (tdd, 1H), 7,34 (td, 1H), 7,30-7,00 (m, 7H), 6,96 (t, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00-3,60 (m, 5H), 3,48 (t, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,50-1,70 (m, 6H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 35: (R)-1-[3-[Ацетил-(3-хлорофеніл)аміно]пропіл]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 23мг (9%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,30-7,02 (m, 10H), 6,97 (t, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,09-3,50 (m, 5H), 3,69 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,50-1,80 (m, 6H), 2,17 (i, 3H), 1,58 (m, 1H).

Приклад 36: (R)-1-[3-[Бензілоксикарбоніл-(2-фторофеніл)аміно]пропіл]-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 410мг (65%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,38-7,02 (m, 15H), 6,96 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,76 (dd, 2H), 4,20-3,30 (m, 6H), 3,72 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 5H), 1,56 (m, 1H).

Приклад 37: (R)-3-[(4-Фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(2-фенілкарбамоїлетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 95мг (66%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 10,95 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,31-7,00 (m, 9H), 6,95 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,95-3,10 (m, 6H), 2,87 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 5H), 1,58 (m, 1H).

Приклад 38: (R)-1-(3-Бензоїлоксипропіл)-3-[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 22мг (13%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,02 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30-6,92 (m, 8H), 5,15 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,05-3,77 (m, 5H), 3,18 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,42-

1,80 (m, 6H), 1,56 (m, 1H).

Приклад 39: (R)-1-[2-(4-Ацетиламінофенілсульфаніл)етил]-3-[(4-фторобензил)-(3-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 99мг (33%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 9,66 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,26-7,14 (m, 6H), 7,00-6,90 (m, 6H), 5,05 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 6H), 3,10 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Приклад 40: (3R,2'RS)-3-[3,4-Дифторобензил)фенілкарбамоїлокси]-1-[3-(4-фторофенокси)-2-гідроксипропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; гідроксид

Було одержано 18мг (8%) речовини у вигляді масла жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,45-7,80 (m, 12H), 6,38 (br, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,90-4,58 (m, 3H), 4,35-4,15 (m, 1H), 4,10-3,44 (m, 8H), 3,10 (br, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

Приклад 41: (R)-1-[2(3-Хлоро-5-фторофеніл)етил]-3-[(3,4-дифторобензил)-(2-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 101мг твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,67 (m, 1H), 7,38-6,85 (m, 9H), 5,17 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,33-3,70 (m, 7H), 3,57 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 42: (R)-1-(2-Циклогексилсульфанілетил)-3-[(3,4-дифторобензил)-(2-фторофеніл)-карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 58мг (28%) речовини у вигляді масла жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,30 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,25-4,00 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,45-1,10 (m, 6H).

Приклад 43: (R)-1-(2-Бензенесульфенілетил)-3-[(3,4-дифторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 43мг (20%) речовини у вигляді масла жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-6,90 (m, 12H), 5,08 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,15-3,85 (m, 3H), 3,75-3,45 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 4H).

Приклад 44: (R)-3-[(3,4-Дифторобензил)-м-толілкарбамоїлокси]-1-(2-фенілсульфанілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 170мг (63%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,58 (s, 2H), 7,36-6,94 (m, 10H), 5,57 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,00-3,40 (m, 6H), 3,10 (br, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 45: (R)-3-[(3,4-Дифторобензил)-м-толілкарбамоїлокси]-1-[3-(4-фторофенілсульфаніл)-пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 96мг (43%) твердої речовини зеленого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40 (dd, 2H), 7,25-6,80 (m, 9H), 5,09 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10-1,70 (m, 5H), 1,55 (m, 1H).

Приклад 46: (R)-3-[(3,4-Дифторобензил)-(3-

фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 145мг (56%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,37-7,16 (m, 3H), 7,15-6,96 (m, 6H), 6,94-6,80 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,50-4,12 (m, 6H), 4,10-3,70 (m, 3H), 3,45 (br, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 2H).

Приклад 47: (R)-3-[(3,4-Дифторобензил)-(3-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 151мг (67%) речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,37-6,82 (m, 12H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,68 (m, 5H), 3,25 (br, 1H), 3,00 (br, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 6H).

Приклад 48: (R)-1-Циклопропілметил-3-[(2-фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 107мг (54%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-7,05 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,20-3,90 (m, 3H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 3H), 1,54(m, 1H), 0,93 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).

Приклад 49: (R)-1-Бензил-3-[(2-фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 119мг (56%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 3H), 7,32-7,05 (m, 4H), 7,00-6,89 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,32 (br, 1H), 2,95 (br, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,20-1,45 (m, 4H).

Приклад 50: (R)-3-[(2-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлокси]-1-(2-фенілсульфанілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 36мг (17%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,46-7,22 (m, 6H), 7,20-7,02 (m, 3H), 6,96-6,83 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25-3,95 (m, 3H), 3,80-3,50 (m, 3H), 3,45-3,20 (m, 3H), 2,90 (br, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Приклад 51: (R)-3-[(3-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 126мг (55%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-7,21 (m, 3H), 7,10-6,80 (m, 9H), 5,13 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,00-3,60 (m, 6H), 3,30 (br, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,15-1,60 (m, 4H).

Приклад 52: (R)-1-[3-(3,4-дифторофенокси)пропіл]-3-[(3-фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,33 (m, 1H), 7,12-6,85 (m, 6H), 6,69 (ddd, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,00-3,60 (m, 6H), 3,30 (br, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,15-1,60 (m, 4H).

Приклад 53: (R)-1-(2-Оксо-2-фенілетил)-3-(тіофен-2-ілметил-м-толілкарбамоїлокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 23мг (15%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,09 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13-6,96 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,60-3,80 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,29(ms 1H), 2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 54: (R)-1-(3-Фенілпропіл)-3-(тіофен-2-ілметил-м-толілкарбамоїлокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 36мг (23%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,34-7,18 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,94-6,82 (m, 5H), 5,11 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,45-3,90 (m, 6H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20-1,61 (m, 4H).

Приклад 55: (R)-1-Бензил-3-[(2-фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 163мг (75%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,75-7,35 (m, 5H), 7,25-6,82 (m, 7H), 5,12 (m, 1H), 5,20-4,80 (m, 5H), 4,40-3,40 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 56: (R)-1-Циклобутилметил-3-[(3-фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 153мг (72%) речовини у вигляді масла.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,33 (td, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,05-6,88 (m, 5H), 5,15 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,60 (dd, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,20-0,90 (m, 11H).

Приклад 57: (R)-3-[(3-Металтіофен-2-ілметил)фенілкарбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 170мг (56%) речовини у вигляді масла.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,35-7,25 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,10-6,80 (m, 6H), 6,58 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,55-4,30 (m, 3H), 4,30-4,00 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (br, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 58: (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил)фенілкарбамоїлокси]-1-циклопропілметил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 90мг (60%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,43-7,28 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,17 (ddd, 1H), 4,05-3,30 (m, 4H), 3,57 (d, 2H), 2,93 (br, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H), 0,97 (br, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).

Приклад 59: (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил)фенілкарбамоїлокси]-1-фенілсульфанілетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 89мг (57%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,68 (m, 1H), 7,58 (br, 3H), 7,45-7,30 (m, 6H), 7,13 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,54 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 60: (R)-1-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)етил]-3-[(5-метилтіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 310мг (63%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,36-7,05 (m, 5H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,61 (d, 1H),

6,54 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,13 (ddd, 1H), 4,09-3,80 (m, 2H), 3,80-3,50 (m, 3H), 3,20 (br, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,85 (br, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,21-1,80 (m, 4H), 1,52 (br, 1H).

Приклад 61: (R)-3-[(5-Хлоротіофен-2-ілметил)-(2-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 200мг (98%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-7,20 (m, 4H), 7,15-6,95 (m, 3H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,96 (br, 1H), 6,61 (br, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,60-4,00 (m, 8H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 62: (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)фенілкарбамоїлокси]-1-циклопропілметил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 100мг (60%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,45-7,25 (m, 3H), 7,25-7,09 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,64 (br, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,80-3,05 (m, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H), 0,95 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

Приклад 63: (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)фенілкарбамоїлокси]-1-(2-фенілсульфанілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 50мг (28%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,47-7,20 (m, 8H), 7,13 (br, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,85-3,50 (m, 4H), 3,45-3,20 (m, 2H), 2,95 (br, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 3H), 1,62 (m, 1H).

Приклад 64: (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)-m-толілкарбамоїлокси]-1-фенілсульфанілетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

Було одержано 83мг (79%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,58 (m, 2H), 7,46-7,31 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02-6,86 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,55 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,15-3,60 (m, 4H), 3,40 (br, 1H), 3,05 (br, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 65: (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)-(4-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-циклопропілметил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 81мг (62%) твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,32-7,12 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,05-4,60 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 3H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,15 (br, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,15-1,55 (m, 4H), 0,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).

Приклад 66: (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)-(4-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 110мг (76%) твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,12 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,75-3,90 (m, 6H), 3,66 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15-1,55 (m, 4H).

Приклад 67: (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)-(4-фторофеніл)карбамоїлокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 107мг (73%) твердої речовини

жовтого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,33-7,15 (m, 7H), 7,02 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 5,02-4,60 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 5H), 3,45 (br, 1H), 3,10 (br, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,50-1,75 (m, 7H), 1,60 (m, 1H).

Приклад 68: (R)-1-Циклобутилметил-3-[(3-фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 89мг (42%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,40-7,30 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,03-6,87 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,59 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,20-0,90 (m, 11H).

Приклад 69: (R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамоїлокси]-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 161мг (68%) твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,10 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,32-7,18 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,05-6,85 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,60-3,90 (m, 5H), 3,70 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Приклад 70: (R)-3-Циклогексилметилфенілкарбамоїлокси-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 120мг (75%) речовини у вигляді масла.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8,10 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,40-7,20 (m, 5H), 5,75 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,51-3,90 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 2,95 (br, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15-0,90 (m, 15H).

Приклад 71: (R)-3-Циклогексилметилфенілкарбамоїлокси-1-(3-феноксіпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

Було одержано 40мг (35%) речовини у вигляді масла.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7,34 (t, 2H), 7,30-7,15 (m, 4H), 7,05 (t, 2H), 6,88 (d, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,55-3,90 (m, 6H), 3,87-3,60 (m, 3H), 3,48 (d, 2H), 2,95 (br, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15-0,90 (m, 15H).

Були приготовлені наступні сполуки, які ідентифіковані як  $^1\text{H-NMR}$ :

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-циклопропілметил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-ціанометил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-Бензил-3-(бензилфенілкарбамоїлокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-[2-(2,3-дигідробешофуран-5-іл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-(4-метоксибензил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-[2-(4-фторофенокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-(Бензилфенілкарбамоїлокси)-1-(3-феноксіпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

(R)-1-[2-(2,4-Дифторофенілсульфаніл)етил]-3-  
[(4-фторобензил)-(2-фторофеніл)карбамоїлоксі]-1-



азоніабіцикло-[2.2.2]октан; бромід  
(R)-3-[(3,4-Дифторобензил)-m-толілкарба-

карбамоїлоксі]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(3-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-[2-(2-Фторофеніл)етил]-3-[(3-фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(3-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

(R)-1-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)етил]-3-[(3-фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(3-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-[2-(4-Фторофеноксі)етил]-3-[(3-фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(3-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-(2-фенілсульфанілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

(R)-3-[(3-Фторофеніл)-(3,4,5-трифторобензил)карбамоїлоксі]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-Циклобутилметил-3-(тіофен-2-ілметил-м-толілкарбамоїлоксі)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-Фенетил-3-(тіофен-2-ілметил-т-толілкарбамоїлоксі)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)етил]-3-(тіофен-2-ілметил-м-толілкарбамоїлоксі)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-(2-Тіофен-2-ілетил)-3-(тіофен-2-ілметил-т-толілкарбамоїлоксі)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-(3-Феноксипропіл)-3-(тіофен-2-ілметил-м-толілкарбамоїлоксі)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-циклопропілметил-3-[(2-фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(2-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(2-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

(R)-3-[(2-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(2-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-(2-фенілсульфанілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид

(R)-3-[(2-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(2-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-1-Бензил-3-[3-фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлоксі]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід

(R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарба-

моїлокси]-1-фенілсульфанілметил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид  
 (R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси]-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-1-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)етил]-3-[(3-фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-2-ілметилкарбамоїлокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(2-фенілсульфанілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид  
 (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(4-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Метилтіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамошокси]-1-фенілсульфанілметил-1-

азоніабіцикло[2.2.2]октан; хлорид  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил) фенілкарбамоїлокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]оїстан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)-m-толїлкарбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)-m-толїлкарбамоїлокси]-1-(2-фенілсульфанілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(5-Бромотіофен-2-ілметил)-t-толїлкарбамоїлокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамоїлокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-1-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)етил]-3-[(3-фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамоїлокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід  
 (R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамоїлокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан  
 (R)-3-[(3-Фторофеніл)тіофен-3-ілметилкарбамоїлокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан; бромід.