

Даний винахід стосується нових, використовуваних у терапевтичних цілях, похідних піролідінію, деяких способів їх одержання та фармацевтичних композицій, які містять їх.

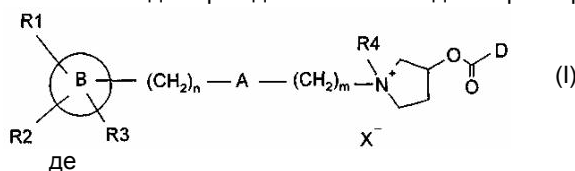
Нові структури відповідно до винаходу є антимускариновими засобами ефективною й тривалою дією. Зокрема, ці сполуки проявляють високу спорідненість до мускаринових рецепторів М3. Цей підтип мускаринового рецептора присутній у залозах і гладеньких м'язах й опосередковує збуджувальні впливи парасимпатичної системи на залозисту секрецію й на скорочення гладеньких м'язів внутрішніх органів [Розділ 6, "Холінергічна передача", у книзі Н.Р. Rang й ін., Pharmacology, Churchill Livingstone, Нью-Йорк, 1995].

Внаслідок цього відомо, що антагоністи М3 корисні для лікування захворювань, які характеризуються підвищеним парасимпатичним тонусом, надлишковою залозистою секрецією або скороченням гладеньких м'язів [R.M. Eglen й S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect, 10(8): 462-469].

Прикладами такого тину захворювань є респіраторні порушення, як, наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), бронхіт, підвищена реактивність бронхів, астма, кашель і риніт; урологічні порушення, як, наприклад, нетримання сечі, полакіурія, нейрогенний або нестабільний сечовий міхур, цистоспазм і хронічний цистит; шлунково-кишкові розлади, як, наприклад, синдром подразненої товстої кишки, спастичний коліт, дивертикуліт і виразка шлунка; і серцево-судинні порушення, як, наприклад, індукована блукаючим нервом синусова брадикардія [Глава 7, "Агоністи й антагоністи мускаринових рецепторів", у книзі Goodman й Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10-е видання, McGraw Hill, Нью-Йорк, 2001].

Сполуки за винаходом можуть бути застосовані окремо або в сполученні з іншими лікарськими засобами, які вважаються ефективними при лікуванні подібних захворювань. Наприклад, вони можуть бути застосовані в комбінації з β_2 -агоністами, стероїдами, протиалергічними лікарськими засобами, інгібіторами фосфодієстерази IV та/або антагоністами лейкотриєну D4 (LTD4) для одночасного, окремого або послідовного використання при лікуванні респіраторного захворювання.

Нові похідні піролідінію за винаходом характеризуються хімічною структурою формули (I):



B означає феніл, нафталініл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, бензо[1,3]діоксоліл або біфеніл, або 5-10-членну гетероароматичну групу, яка містить один або декілька, наприклад, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, кисню або сірки;

R¹, R² й R³ означають кожен незалежно водень або атом галоїду, або гідроксил, феніл, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -CONR⁵R⁶, -CN, -NO₂, -COOR⁵ або -CF₃, або необов'язково заміщену нижчу алкільну групу із прямим або розгалуженим ланцюгом;

або R¹ й R² разом утворюють ароматичне або аліциклічне кільце, або гетероциклічну групу;

R⁵ й R⁶ означають кожен незалежно атом водню, необов'язково заміщений нижчий алкіл із прямим або розгалуженим ланцюгом або разом утворюють аліциклічне кільце;

n означає ціле число від 0 до 4;

A означає групу, вибрану з -CH₂-, -CH=CR⁷-, -CR⁷=CH-, -CR⁷R⁸-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- і -NR⁷-, де R⁷ й R⁸ означають кожен незалежно атом водню, необов'язково заміщений нижчий алкіл із прямим або розгалуженим ланцюгом або разом утворюють аліциклічне кільце;

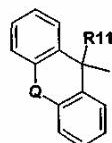
m означає ціле число від 0 до 8;

R⁴ означає нижчий алкіл;

D означає групу формули i) або ii)

i)

ii)



де R⁹ означає групу, вибрану з фенілу, 2-фурилу, 3-фурилу, 2-тієнілу або 3-тієнілу; R¹⁰ означає групу, вибрану з фенілу, 2-фурилу, 3-фурилу, 2-тієнілу, 3-тієнілу або (C₃-C₇)циклоалкілу;

і R¹¹ означає атом водню або гідроксил, метил, або групу -CH₂OH; циклічні групи, представлені R⁹ й R¹⁰, є необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, необов'язково заміщеного нижнього алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, гідроксилу, необов'язково заміщеного (нижч.) алкоксигрупи, нітрогрупи, ціангрупи, -CO₂R¹² або -NR¹²R¹³, де R¹² й R¹³ є однаковими або різними й вибираються з водню або необов'язково заміщених нижчих алкілів із прямим або розгалуженим ланцюгом; Q означає простий зв'язок або групу -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂- або -CH=CH-;

X представляє фармацевтично прийнятний аніон одно- або багато основної кислоти;

включаючи всі індивідуальні стереоізомери і їх суміші,

за умови, що в тих сполуках, де B означає феніл, R⁹ є незаміщеним фенілом, R¹⁰ є незаміщеним фенілом або незаміщеним (C₃-C₇)-циклоалкілом, R¹¹ означає водень або гідроксил, послідовність -(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- не представляє метилен, етилен або пропілен.

Іншими об'єктами даного винаходу є забезпечення способів одержання згаданих сполук; фармацевтичні композиції, які включають ефективну кількість згаданих сполук; застосування сполук для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, які піддаються поліпшенню при дії антагоністів мускаринових

рецепторів M3; і способи лікування захворювань, які піддаються поліпшенню при дії антагоністів мускаринових рецепторів M3, такі способи включають введення сполук за винаходом суб'єктові при необхідності лікування.

Деякі складні ефіри 3-піролідинолу, включаючи деякі похідні піролідинію, які не охоплюються обсягом даного винаходу, були розкриті [в патенті US 2956062].

У четвертинних амонієвих сполуках за даним винаходом, представлених формулою (I), еквівалент аніона (X') зв'язується з позитивним зарядом атома азоту. X' може бути аніоном різних мінеральних кислот, як, наприклад, хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, або аніоном органічної кислоти, як, наприклад, формиат, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, аніон мигдалевої кислоти, трифторацетат, метансульфонат і п-тодуол-сульфонат. X переважно є аніоном, вибраним із хлориду, броміду, йодиду, сульфату, нітрату, формиату, ацетату, малеату, оксалату, сукцинату або трифторацетату. Більш переважно X означає хлорид, бромід, трифторацетат, формиат або метансульфонат і ще більш переважно означає хлорид, бромід, трифторацетат або метансульфонат.

Як використовується в контексті, алкільна група може мати прямий або розгалужений ланцюг і звичайно є нижчим алкілом. Нижчий алкіл містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Особливо переважно така алкільна група означає метил, етил, пропіл, включаючи ізопропіл, або бутіл, включаючи н-бутіл, втор-бутіл і трет-бутіл.

Необов'язково заміщені нижчі алкільні групи, згадані тут, включають алкільні групи, які містять від 1 до 8, переважно від 1 до 6, більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю, як згадано вище, які можуть бути незаміщеними або можуть бути заміщені в будь-якому положенні одним або декількома замісниками, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками. Коли присутні два або декілька замісники, замісники можуть бути однаковими або різними. Замісником(ами) звичайно є атоми галогену, переважно атоми фтору, і гідроксильні групи або алкоксигрупи.

Алкоксигрупи, згадані тут, звичайно є (нижч.) алкоксигрупами, це групи, які містять від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю, з розгалуженим або прямим вуглеводневим ланцюгом і необов'язково заміщені за будь-яким положенням одним або декількома замісниками, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками. Коли присутні два або декілька замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісником(ами) є атоми галогену, найбільш переважно атоми фтору. Переважні необов'язково заміщені алкоксигрупи включають метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси-, втор-бутокси-, трет-бутокси-, трифторметокси- і дифторметоксигрупи.

Циклоалкільні групи й аліциклічні групи, згадані тут, якщо не вказано інакше, звичайно містять від 3 до 8 вуглецевих атомів, переважно від 3 до 6 вуглецевих атомів. Циклоалкільні групи й аліциклічні кільця, які містять від 3 до 6 атомів вуглецю, включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Циклоалкільні групи, які містять від 3 до 7 атомів вуглецю, включають циклоалкільні групи з 3-6 атомами вуглецю й циклогептил.

Як використовується в контексті, ароматичне кільце або група звичайно містить від 5 до 14, переважно від 5 до 10 атомів вуглецю. Приклади ароматичних груп включають феніл і нафталініл.

Гетероциклічна або гетероароматична група, згадана тут, звичайно є 5-10-членною групою, наприклад, 5-, 6- або 7-членною групою, яка містить один або декілька гетероатомів, вибраних з азоту, сірки й кисню. Звичайно присутні 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, переважно 1 або 2 гетероатоми. Гетероциклічна або гетероароматична група може представляти одне кільце або два або декілька конденсованих кілець, де, як мінімум, одне кільце містить гетероатом. Приклади гетероциклічних груп включають піперидил, піролідил, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, імідазоліл, імідазолідиніл, піразолініл, індолініл, ізоіндолініл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, хінуклідил, триазоліл, піразоліл, тетразоліл і тієніл. Приклади гетероароматичних груп включають піридил, тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, бензотіазоліл, піридиніл, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, індоліл, індазоліл, нуриніл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, триазоліл.

Як використовується в контексті, атом галогену включає атом фтору, хлору, брому й йоду, звичайно атом фтору, хлору або бром.

Переважними сполуками формули (I) є ті, де В представляє феніл, піроліл, тієніл, фурил, біфеніл, нафталініл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, бензо[1,3]діоксоліл, імідазоліл або бензотіазоліл. Більш переважно В означає феніл, тієніл або піроліл.

В може бути незаміщеним або може бути заміщений однією, двома або трьома групами (від R¹ до R³), які можуть знаходитися при будь-якому положенні кільця.

У переважних сполуках за винаходом R¹, R² й R³ означають кожен незалежно водень або атом галоїду, або гідроксил, метил, трет-бутил, -CH₂OH, 3-гідроксипропіл, -OMe, -NMe₂, -NHCOMe, -CONH₂, -CN, -NO₂, -COOMe або -CF₃. У найбільш переважних сполуках R¹, R² й R³ означають водень, фтор, хлор або гідроксил.

Звичайно В є незаміщеним або заміщений однією групою, наприклад, коли В означає феніл, то він може бути заміщений по 2, 3 або 4-му положенню. Прикладами заміщених фенільних груп, які можуть представляти В, є толіл, включаючи о-, м- і п-толіл, 3-ціанфеніл, 2-, 3- і 4-гідроксифеніл, і 2-, 3- і 4-фтор-феніл.

Переважними сполуками формули (I) є такі, де n=0 або 1; m означає ціле число від 1 до 6, зокрема, 1, 2 або 3; і А є групою -CH₂-, -CH=CH-, -CO-, -NMe-, -O- або -S-. Найбільш переважними сполуками є ті, де А означає -CH₂-, -CH=CH- або -O-.

Іншими переважними сполуками формули (I) є такі, де піролідинієва група заміщена за атомом азоту (C₁-C₄)алкільною групою й іншою групою, вибраною з 3-феноксипропілу, 2-феноксієтилу, 3-фенілалілу, фенетилу, 4-фенілбутилу, 3-фенілпропілу, 3-(2-гідроксифенокси)пропілу, 3-(4-фторфенокси)пропілу, 2-бензилоксієтилу, 3-пірол-1-ілпропілу, 2-тієн-2-ілетилу, 3-тієн-2-іл-пропілу, 3-феніламінопропілу, 3-(метилфеніламіно)пропілу, 3-фенілсульфаніл-пропілу, 3-о-толїлоксипропілу, 3-(2,4,6-триметилфенокси)пропілу, 3-(2-трет-бутил-6-метилфенокси)пропілу, 3-(біфеніл-4-ілокси)пропілу, 3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропілу, 3-(нафталін-2-ілокси)пропілу, 3-(нафталін-1-ілокси)пропілу, 3-(2-хлорфенокси)пропілу, 3-(2,4-дифторфенокси)-

пропілу, 3-(3-трифторметилфенокси)пропілу, 3-(3-ціанфенокси)пропілу, 3-(4-ціанфенокси)пропілу, 3-(3-метоксифенокси)пропілу, 3-(4-метоксифенокси)пропілу, 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропілу, 3-(2-карбамоїлфенокси)пропілу, 3-(3-диметиламінофенокси)пропілу, 3-(4-нітрофенокси)пропілу, 3-(3-нітрофенокси)пропілу, 3-(4-ацетиламінофенокси)пропілу, 3-(4-метоксикарбонілфенокси)пропілу, 3-[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]пропілу, 3-(2-гідроксиметилфенокси)пропілу, 3-(3-гідроксиметилфенокси)пропілу, 3-(4-гідроксиметилфенокси)пропілу, 3-(2-гідроксифенокси)пропілу, 3-(4-гідроксифенокси)пропілу, 3-(3-гідроксифенокси)пропілу, 4-оксо-4-тієн-2-ілбутилу, 3-(1-метил-[1H]-імідазол-2-ілсульфаніл)пропілу, 3-(бензотіазол-2-ілокси)пропілу, 3-бензил оксипропілу, 6-(4-фенілбутоксигексилу, 4-феноксибутилу, 4-(4-фторфеніл)-4-оксобутилу або 4-оксо-4-фенілбутилу.

Найбільш переважними є сполуки, де піролідинієва група заміщена за атомом азоту (C₁-C₄)алкільною групою й іншою групою, вибраною з 3-феноксипропілу, 2-феноксіетилу, 3-фенілалілу, фенетилу, 3-фенілпропілу, 3-(3-гідроксифенокси)пропілу, 3-(4-фторфенокси)пропілу, 3-тієн-2-ілпропілу, 4-оксо-4-тієн-2-ілбутилу, 2-бензилоксіетилу, 3-о-толілоксипропілу, 3-(3-ціанфенокси)пропілу, 3-(метилфеніламіно)пропілу, 3-фенілсульфанілпропілу, 4-оксо-4-фенілбутилу, 4-(4-фторфеніл)-4-оксобутилу, 3-(2-хлорфенокси)пропілу, 3-(2,4-дифторфенокси)пропілу, 3-(4-метоксифенокси)пропілу, 3-(бензо[1,3]діоксол-5-іл-окси)пропілу.

Прикладами особливо переважних сполук є такі сполуки, у яких піролідинієва група заміщена за атомом азоту (C₁-C₄)алкільною групою й іншою групою, вибраною з 3-феноксипропілу, 2-феноксіетилу, 3-фенілалілу, фенетилу, 3-фенілпропілу, 3-(3-гідроксифенокси)пропілу, 3-(4-фторфенокси)пропілу, 3-(4-фторфенокси)пропілу, 4-(4-фторфеніл)-4-оксобутилу або 3-тієн-2-ілпропілу.

Іншими переважними сполуками формули (I) є такі, у яких D означає групу формули i), і де R⁹ є групою, вибраною з фенілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, 3-фурилу або 2-фурилу, більш переважні феніл, 2-тієніл або 2-фурил; R¹⁰ є групою, вибраною з фенілу, 2-тієнілу, 2-фурилу, 3-фурилу, 3-тієнілу, циклогексилу або циклопентилу, більш переважні феніл, 2-тієніл, циклогексил або циклопентил; і R¹¹ є гідроксильною групою.

Також переважні сполуки формули (I), де D є групою формули ii) і де Q означає простий зв'язок або атом кисню й R¹¹ є атомом водню або гідроксильною групою.

Сполуки за даним винаходом, представлені формулою (I), мають, як мінімум, два хіральні центри: один при атомі вуглецю в положенні 3 піролідинієвого кільця, а інший при атомі азоту піролідинієвого кільця. Крім того, залежно від природи групи D сполуки також можуть мати додатковий хіральний центр при атомі вуглецю цієї групи, зв'язаному із складноефірною функціональною групою. При кожному з таких хіральних центрів просторове розташування атомів може характеризуватися R- або S-конфігурацією. Окремі ізомери й суміші ізомерів входять в обсяг даного винаходу.

Оскільки сполуки мають один або декілька хіральних центрів, вони можуть бути отримані у вигляді чистих ізомерів або у вигляді сумішей різних енантіомерів або діастереомерів.

Зрозуміло, що за даним винаходом, коли немає яких-небудь вказівок на конфігурацію при хіральному центрі, мають на увазі суміш всіх можливих ізомерів при відповідному хіральному центрі.

Коли мають на увазі сполуки із специфічною конфігурацією при хіральному центрі, це вказується в назві сполуки в такий спосіб:

- коли відома конфігурація при хіральному центрі, її вказують, застосовуючи номенклатуру Кана-Інгольда-Прелога, додаючи букву R або S до номера, який визначає положення хіального центра вмолекулі.

- коли при хіральному центрі є специфічна конфігурація, яка, однак, невідома, вона вказується шляхом додавання зірочки (*) до числа, яке визначає положення хіального центра вмолекулі.

Конкретні сполуки за винаходом включають:

трифторацетат 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-фенетил-піролідинію
 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)піролідиній-бромід
 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-піролідиній-бромід
 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідиній-бромід
 трифторацетат 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілаліл)-піролідинію
 трифторацетат 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(4-оксо-4-тієн-2-іл-бутил)піролідинію
 трифторацетат 1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-ацетокси)-1-метилпіролідинію
 трифторацетат 1-етил-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-[3-(3-гідрокси-фенокси)пропіл]піролідинію
 трифторацетат 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-пірол-1-іл-пропіл)піролідинію
 трифторацетат 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-[6-(4-фенілбутоксигексил)піролідинію
 трифторацетат 1-(2-бензилоксіетил)-3-(2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідрокси-ацетокси)-1-метилпіролідинію
 трифторацетат 1-[3-(3-ціанфенокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідрокси-ацетокси)-1-метилпіролідинію
 трифторацетат 3-(2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідроксіацетокси)-1-метил-1-[3-(нафталін-1-ілокси)пропіл]піролідинію
 трифторацетат 3-(2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідроксіацетокси)-1-метил-1-[3-(метилфеніламіно)пропіл]піролідинію
 трифторацетат 3-(2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідроксіацетокси)-1-етил-1-(3-фенілсульфанілпропіл)піролідинію
 трифторацетат 1-[3-(бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідроксіацетокси)-1-метилпіролідинію
 3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідиній-бромід
 трифторацетат 3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-метил-1-[3-(2,4,6-триметилфенокси)пропіл]піролідинію
 трифторацетат 1-[3-(2-хлорфенокси)пропіл]-3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-феніл-ацетокси)-1-метилпіролідинію
 трифторацетат 3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-метил-1-[3-(3-

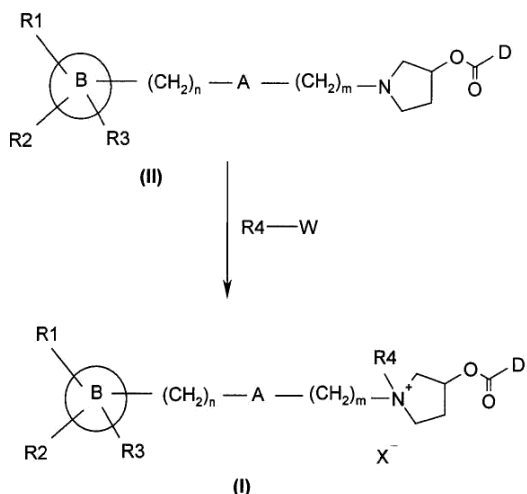
трифторметилфенокси)пропіл]піролідинію
трифторацетат 1-[3-(біфеніл-4-ілокси)пропіл]-3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-метилпіролідинію
трифторацетат 3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-[3-(2,4-дифтор-фенокси)пропіл]-1-метилпіролідинію
трифторацетат 3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-етил-1-[3-(4-метоксифенокси)пропіл]піролідинію
трифторацетат 3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-метил-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл]піролідинію
трифторацетат 3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси)-1-метил-1-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)пропіл]піролідинію
1-метил-1-фенетил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)піролідинійбромід
1-метил-1-(3-феноксипропіл)-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)піролідинійбромід
трифторацетат 1-[3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-1-метил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)піролідинію
трифторацетат 1-[3-(2-карбамоїлфенокси)пропіл]-1-метил-3-(9Н-ксантен-9-іл-карбонілокси)піролідинію
трифторацетат 1-[3-(3-диметиламінофенокси)пропіл]-1-метил-3-(9Н-ксантен-9-іл-карбонілокси)піролідинію
трифторацетат 1-[3-(4-ацетиламінофенокси)пропіл]-1-метил-3-(9Н-ксантен-9-іл-карбонілокси)піролідинію
трифторацетат 1-[3-(4-метоксикарбонілфенокси)пропіл]-1-метил-3-(9Н-ксантен-9-іл-карбонілокси)піролідинію
трифторацетат 1-метил-1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл-окси)піролідинію
трифторацетат 1-[3-(4-гідроксиметилфенокси)пропіл]-1-метил-3-(9Н-ксантен-9-іл-карбонілокси)піролідинію
форміат 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-[3-(3-гідроксифенокси)пропіл]-1-метилпіролідинію
1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-піролідинійхлорид
3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілпропіл)піролідиній-бромід
1-метил-1-(3-о-толілоксипропіл)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)окси]піролідиній-бромід
форміат 3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл]карбоніл]окси]-1-метил-1-(4-оксо-4-феніл-бутил)піролідинію
3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетокси)-1-етил-1-(3-фенілсульфаніл-пропіл)піролідинійбромід.
Специфічні суміші ізомерів сполук за винаходом включають:
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-фенетилпіролідинійбромід
(3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-фенетилпіролідинійбромід
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід
(3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-піролідинійбромід
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід
(3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід
трифторацетат (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетокси]-1-етил-1-(3-фенілсульфанілпропіл)піролідинію
трифторацетат (3S)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетокси]-1-етил-1-(3-фенілсульфанілпропіл)піролідинію
(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійбромід
(3S)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійбромід
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійбромід
(3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійбромід
(3R)-1-метил-1-фенетил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)піролідинійбромід
(3S)-1-метил-1-фенетил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)піролідинійбромід форміат
(3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-[3-(3-гідроксифенокси)-пропіл]-1-метилпіролідинію форміат
(3R)-3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл]карбоніл]окси]-1-метил-1-(4-оксо-4-фенілбутил)піролідинію
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(4-оксо-4-тієн-2-ілбутил)-піролідинійхлорид форміат
(3R)-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-ацетокси)-1-метилпіролідинію форміат
(3R)-1-[3-(3-ціанфенокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідрокси-ацетокси)-1-метилпіролідинію форміат
(3R)-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетокси)-1-метил-1-[3-(нафталін-1-ілокси)пропіл]піролідинію
(3R)-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетокси)-1-метил-1-[3-(метилфеніламіно)пропіл]піролідинійхлорид
(3R)-1-[3-(бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідрокси-ацетокси)-1-метилпіролідинійхлорид
(3R)-1-[3-(біфеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-феніл-ацетокси]-1-метилпіролідинійхлорид
(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл]піролідинійбромід
(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)пропіл]піролідинійхлорид
(3R)-1-[3-(2-хлорфенокси)пропіл]-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-феніл-ацетокси]-1-метилпіролідинійхлорид
3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-етил-1-[3-(4-метоксифенокси)-пропіл]піролідинійбромід
(3R)-1-(2-бензилоксіетил)-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетокси)-1-метил-піролідинійбромід
Окремі ізомери сполук за винаходом включають:
(1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-фенетилпіролідиній-бромід (діастереомер 1)

- (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-фенетилпіролідиній-бромід (діастереомер 2)
 (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід (діастереомер 1)
 1) (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід (діастереомер 2)
 2) (1*,3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід (діастереомер 1)
 1) (1*,3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід (діастереомер 2)
 2) (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 1)
 1) (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 2)
 (1*,3S)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-фенокси-пропіл) піролідинійбромід (діастереомер 1)
 (1*,3S)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-фенокси-пропіл) піролідинійбромід (діастереомер 2)
 (1*,3R)-1-метил-1-фенетил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси) піролідинійбромід (діастереомер 1)
 (1*,3R)-1-метил-1-фенетил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси) піролідинійбромід (діастереомер 2)
 (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілаліл)-піролідинійбромід (діастереомер 1)
 (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілаліл)-піролідинійбромід (діастереомер 2)
 (1*,3R)-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 1)
 (1*,3S)-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 1)
 (1*,3S)-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 2)
 (1*,3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілпропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 1)
 1) (1*,3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілпропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 2)
 2) (1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-фенокси-пропіл) піролідинійбромід (діастереомер 1)
 (1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-(3-фенокси-пропіл) піролідинійбромід (діастереомер 2)
 (1*,3R)-1-[3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-1-метил-3-[(9Н-ксантен-9-іл-карбоніл)окси] піролідинійбромід (діастереомер 1)
 (1*,3R)-1-[3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-1-метил-3-[(9Н-ксантен-9-іл-карбоніл)окси] піролідинійбромід (діастереомер 2)
 (1*,3S)-1-метил-1-(3-о-толілоксипропіл)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)окси] піролідинійбромід (діастереомер 1)
 1) (1*,3S)-1-метил-1-(3-о-толілоксипропіл)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)окси] піролідинійбромід (діастереомер 2)
 2) (1*,3R)-1-[3-(біфеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-феніл-ацетокси]-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 1)
 (1*,3R)-1-[3-(біфеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-феніл-ацетокси]-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 2)
 (1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл] піролідинійбромід (діастереомер 1)
 (1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл] піролідинійбромід (діастереомер 2).

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу даний винахід забезпечує способи одержання нових похідних піролідинію формули (I). Ці сполуки можуть бути отримані, дотримуючись двох різних методик, представлених нижче як спосіб (а) і спосіб (б).

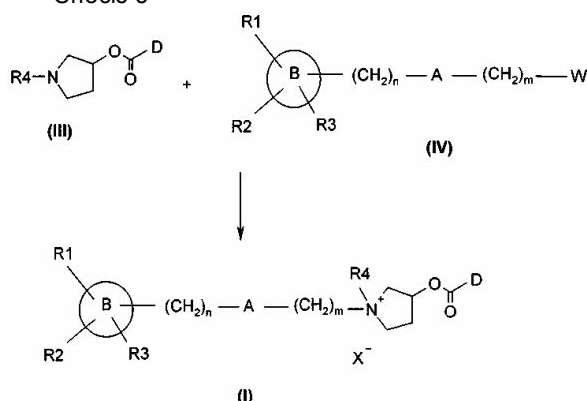
Дотримуючись способу (а), сполуки формули (I) одержують при реакції алкілувального агента формули R4-W із проміжними сполуками формули (II).

Спосіб а



Дотримуючись способу (б), сполуки формули (I) одержують при реакції алкілювального агента формули (IV) із проміжними сполуками формули (III).

Спосіб б



У формулах (I), (II), (III) і (IV) m, n, A, B, D, R1, R2, R3 й R4 і X є такими, як вказано вище.

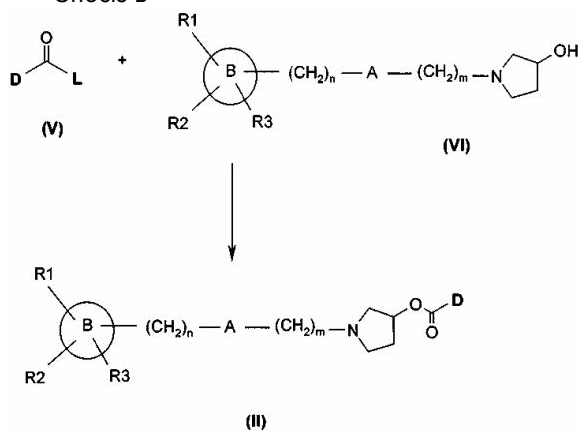
У формулах (IV) і R4-W W представляє будь-яку групу, яка вилучається, як група X, як визначено вище для сполук формули (I). Переважно W означає групу X. Коли W означає іншу групу, а не X, четвертинну амонієву сіль формули (I) одержують із продукту за способом (а) або (б) шляхом обмінної реакції відповідно до стандартних способів для заміни аніона W бажаним аніоном X.

Способи (а) і (б) можуть бути здійснені за допомогою відомих експериментальних методик у загальноприйнятому синтезі, або використовуючи методики екстрагування із твердої фази, що дозволяє паралельно одержати декілька сполук.

Діастереомери сполук формули (I) можуть бути розділені за допомогою загальноприйнятих способів, наприклад, шляхом хроматографії або кристалізації.

Проміжні сполуки формули (II), які застосовують в способі (а), можуть бути отримані при реакції сполуки формули (V) зі сполукою формули (VI), як показано в способі (в) нижче

Спосіб в



У формулах (II), (V) і (VI) m, n, A, B, D, R1, R2 й R3 є такими, як вказано вище.

Складні ефіри піролідинолу формули (II) можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятні солі за допомогою відомих у даній галузі способів. Звичайно складний ефір формули (II) обробляють неорганічною або органічною кислотою, як, наприклад, щавлева, фумарова, малеїнова, винна, янтарна або соляна кислота.

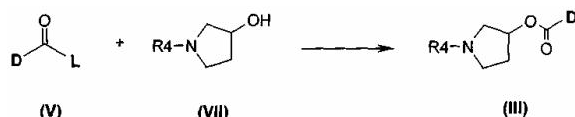
Складні ефіри піролідинолу формули (II), які мають один або декілька асиметричних атомів вуглецю, включають всі можливі стереоізомери, окремі ізомери й суміші ізомерів.

Діастереомери сполук формули (II) можуть бути розділені за допомогою загальноприйнятих способів, наприклад, шляхом хроматографії або кристалізації. Деякі сполуки формули (II) є новими й охоплюються обсягом даного винаходу. Зокрема:

(3R)-1-(2-феноксіетил)піролідін-3-іловий ефір 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-оцтової кислоти
 (3R)-1-(3-феноксипропіл)піролідін-3-іловий ефір 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-оцтової кислоти
 (3R)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)піролідін-3-іловий ефір 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-оцтової кислоти
 (3R)-1-фенетилпіролідін-3-іловий ефір 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-оцтової кислоти.

Сполуки формули (III), які використовували в способі (б), можуть бути отримані при реакції сполуки формули (V) зі сполукою формули (VII), як описано в способі (г), наведеному нижче.

Спосіб г



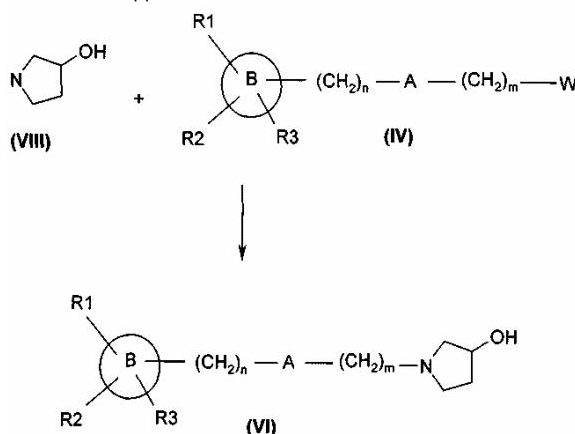
У сполуках формул (V), (III) і (IV) D й R4 є такими, як описано вище для сполук формули (I), і L у формулі (V) означає групу, яка вилучається. Наприклад, L може бути атомом хлору, імідазол-1-ільною групою або (нижч.) алкоксигрупою, як, наприклад, метоксигрупа.

Проміжні сполуки формули (V) можуть бути отримані описаними в літературі способами, як показано далі в експериментальній частині.

Складні ефіри піролідинолу формули (III) з одним або декількома асиметричними атомами вуглецю включають всі можливі стереоізомери, окремі ізомери й суміші стереоізомерів. Діастереомери сполук формули (III) можуть бути розділені звичайними способами, наприклад, шляхом хроматографії або кристалізації.

Сполуки формули (VI), описані в способі (в), можуть бути отримані при реакції алкілувального агента формули (IV), де W означає галоген або сульфат, з відповідним піролідином формули (VIII), як ілюструється нижче в способі (д).

Спосіб д



У формулах (IV) і (VI) m, n, A, B, R1, R2, R3 й W є такими, як описано; вище.

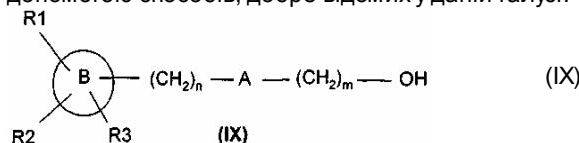
Деякі сполуки формули (VI) є новими й охоплюються обсягом даного винаходу. Зокрема:

(3R)-1-(3-феноксипропіл)піролідін-3-ол
 (3R)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)піролідін-3-ол.

Ті сполуки формули (VII), описані в способі (г), які не є комерційно доступними, можуть бути отримані синтетично відповідно до стандартних способів, наприклад, при реакції сполуки формули (VIII) з відповідним алкілувальним агентом або при реакції сполуки формули (VIII) з відповідним альдегідом і відновником. Конкретний приклад описаний як спосіб (е) в експериментальній частині.

Прикладами комерційно доступних сполук формули (VIII) є піролідін-3-ол, (3R)-піролідін-3-ол, (3S)-піролідін-3-ол.

Ті сполуки формули (IV), які не є комерційно доступними, одержували синтетично відповідно до стандартних способів. Наприклад, сполуки, у яких n означає 0 й A є однією із груп -O-, -S- або -NR⁷, де R⁷ є таким, як визначено вище, одержували при реакції відповідного спирту, тіолу або амінопохідного або його натрієвої або калієвої солі з алкілувальним агентом формули Y-(CH₂)_m-W, де W є таким, як вказано вище, і Y може бути атомом галогену або залишком складного ефіру сульфокислоти. Іншими прикладами є сполуки формули (IV), де η означає, принаймні, 1, які були синтезовані з відповідного похідного спирту формули (IX) за допомогою способів, добре відомих у даній галузі.



Мається на увазі, що наступні приклади одержання ілюструють, але не обмежують експериментальні методики, описані вище.

Спосіб (а). Одержання сполук формули (I).

Спосіб (б). Одержання сполук формули (I).

Спосіб (в). Одержання сполук формули (II).

Спосіб (г). Одержання сполук формули (III).

Спосіб (д). Одержання сполук формули (VI).

Спосіб (е). Одержання сполук формули (VII).

Структури отриманих сполук були підтверджені даними ^1H -ЯМР-спектрів (^1H -ЯМР) і мас-спектрів (МС). ЯМР-спектри знімали, використовуючи прилад Varian 300 MHz або прилад Bruker DPX-250. Хімічні зсуви виражають у мільйонних частках (δ) відносно внутрішнього стандарту тетраметилсилану. Чистоту сполук визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), застосовуючи обернено-фазову хроматографію на приладі фірми Waters. Оптичне обертання визначали, використовуючи поляриметр PERKIN-ELMER 241 MC, імолекулярні іони одержували за допомогою мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням на приладі фірми Hewlett Packard.

Напівпрепаративні експерименти з використанням ВЕРХ-МС проводили на приладі фірми Gilson, обладнаному подвійною помпою (поршневий насос 321 фірми Gilson); вакуумним дегазатором (Gilson 864); інжектором-колектором фракцій (сортувальник рідини Gilson 215); двома модулями для введення проби, аналітичним і препаративним (Gilson 819); затвором (Gilson Valvemate 7000); роздільником 1/1000 (Acurate фірми LC Packings); підживлюванню помпою (Gilson 307); діодним матричним детектором (Gilson 170) і мас-спектрометричним детектором (Thermoquest Finnigan aQa, квадрупольний мас-спектрометр із режимами іонізації електророзпиленням і хімічної іонізації при атмосферному тиску). Прилад для ВЕРХ-МС управлявся за допомогою персональної ЕОМ фірми IBM.

Спосіб (а)

Приклад 6

Одержання (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-тієн-2-іл-пропіл)піролідинійброміду
Розчиняли 0,3г (0,00069моля) (3R)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти (проміжний продукт 1-3) в 4мл ацетонітрилу й 6мл хлороформу. До цього розчину додавали 3,45мл (0,00345моля) 1 М розчину бромистого метилу в ацетонітрилі. Після перемішування суміші при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 24 годин розчинники випарювали. До залишку додавали діетиловий ефір і суміш перемішували до одержання твердої речовини. Отриману тверду речовину декілька разів обробляли діетиловим ефіром, фільтрували й промивали діетиловим ефіром. Одержували 0,34г (93,2%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші двох стереоізомерів. ^1H -ЯМР: суміш діастереомерів 55:45.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,95-2,20 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,94 й 3,10 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,45-3,95 (m, 4H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H).

МС [M-Br] $^{+}$: 448.

Приклад 9

Одержання (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійброміду (діастереомер 1)

Приклад 10

Одержання (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійброміду (діастереомер 2)

Дотримуючись способу, описаному в прикладі 6, 1,6г (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійброміду, суміш двох стереоізомерів, (сполука, описана в прикладі 8) одержували з (3R)-1-(3-фенокси-пропіл)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти, проміжний продукт 1-2, і 1М розчину бромистого метилу в ацетонітрилі. Отриману в результаті сполуку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі із градієнтним елююванням, використовуючи як елюент хлороформ + ізопропанол (50→100%). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, одержували дві вказані у заголовку сполуки. Будову підтверджували за допомогою ^1H -ЯМР.

Діастереомер 1 (перший елюований діастереомер), одержували 0,628г (80,1% розраховуючи на окремий ізомер).

$T_{\text{пл}}$ 86,2-89,6°C.

^1H -ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається) ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,10-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,50-3,65 (m, 3H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 3H).

МС [M-Br] $^{+}$: 458.

(* Конфігурація не визначена).

Діастереомер 2 (другий елюований діастереомер), 0,559г (71,3% розраховуючи на окремий ізомер).

$T_{\text{пл}}$ 87,1-89,0°C.

^1H -ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається)

^1H -ЯМР: (ДМС- d_6): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,55-3,80 (m, 3H), 3,95 (m, 3H), 5,55 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H).

МС [M-Br] $^{+}$: 458.

(* Конфігурація не визначена).

Спосіб (б)

Приклад 7

Одержання 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенокси-пропіл)піролідинійброміду
Розчиняли 0,66г (0,002моля) 1-метилпіролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти (проміжний продукт 1-7) в 9мл хлороформу й 6мл ацетонітрилу. Додавали 1,6мл (3-бромпропокси)бензолу (2,15г, 0,01моля) і суміш перемішували 72 години при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Розчинники випарювали. До залишку додавали діетиловий ефір і суміш перемішували до одержання твердої речовини. Тверду речовину обробляли декілька разів діетиловим ефіром, фільтрували й промивали діетиловим ефіром. Вихід вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші чотирьох стереоізомерів становив 0,75г (69,4%).

$T_{\text{пл}}$ 55,3-56,8°C.

^1H -ЯМР: суміш діастереомерів 56:44.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,50-3,82 (m, 4H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,0-4,10 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H)

МС [M-Br]⁺: 458.

Приклад 4

Одержання (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)піролідинійброміду (діастереомер 1)

Приклад 5

Одержання (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)піролідинійброміду (діастереомер 2)

Розчиняли 2г (0,00618моля) (3R)-1-метилпіролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти (проміжний продукт 1-5) в 40мл тетрагідрофурану й додавали 1,86г (0,00927моля) (2-брометокси)бензолу. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 81 години й перемішували 64 години при кімнатній температурі. Під час цього процесу додавали декількома порціями ще 2,46г (2-брометокси)бензолу (0,0122моля).

Після закінчення цього часу реакційну суміш фільтрували й отриманий твердий залишок промивали тетрагідрофураном і діетиловим ефіром. Отриману тверду речовину (1,5г) обробляли тетрагідрофураном при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, фільтрували, не охолоджуючи, і промивали тетрагідрофураном і діетиловим ефіром, одержували 0,850г (52,5% розраховуючи на окремий ізомер) діастереомеру 1.

Маточні розчини після першої фільтрації кип'ятили зі зворотним холодильником ще 40 годин. Утворену тверду речовину (діастереомер 1) відфільтровували й отриманий розчин розбавляли діетиловим ефіром, одержували маслянистий залишок. Розчинники зливали й маслянистий залишок розчиняли в хлороформі. Розчин упарювали, одержували 801мг піноподібної речовини коричневого кольору, яку очищали при хроматографії на силікагелі, застосовуючи хлороформ/ізопропанол (50:50) як елюент. Відповідні фракції об'єднували й упарювали, одержували 0,47г (29% розраховуючи на окремий ізомер) діастереомеру 2.

Діастереомер 1. (Перший отриманий діастереомер)

T_{пл}: 198,8-199,4°C

¹H-ЯМР, діастереомер 1, 95:5.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 5H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 3H).

МС [M-Br]⁺: 444.

(*Конфігурація не визначена).

Діастереомер 2. (Другий отриманий діастереомер)

T_{пл} 85,9-87,6°C.

¹H-ЯМР: діастереомер 2, 95:5.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 4H), 3,97-4,04 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 3H).

МС [M-Br]⁺: 444.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 11

Одержання (1*,3R)-1-метил-1-фенетил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-піролідинійброміду (діастереомер 1)

Приклад 12

Одержання (1*,3R)-1-метил-1-фенетил-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-піролідинійброміду (діастереомер 2)

Розчиняли 0,7г (0,00226моля) (3R)-1-метилпіролідин-3-ілового ефіру 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти (проміжний продукт 1-8) в 15мл тетрагідрофурану й додавали 0,63г (0,46мл, 0,0034моля) (2-брометил)бензолу. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 96 годин і перемішували 72 години при кімнатній температурі. У ході такої обробки додавали ще у вигляді декількох порцій 1,26г (2-брометил)бензолу (0,92мл, 0,0068моля). Після цього реакційну суміш фільтрували й отриману тверду речовину промивали тетрагідрофураном і діетиловим ефіром. Вихід діастереомеру 1 склав 0,301г (53,7% розраховуючи на окремий ізомер). Будова підтверджена даними ¹H-ЯМР.

Маточні розчини упарювали й маслянистий залишок (0,450г) очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, проводячи градієнтне елюювання з використанням хлороформу + ізопропанолу (25→85%) як елюент. Відповідні фракції об'єднували й упарювали, одержували 0,193г (34,5% розраховуючи на окремий ізомер) діастереомеру 2.

Діастереомер 1. (Перший отриманий діастереомер)

T_{пл}: 232,3-233,1°C.

ВЕРХ: діастереомер 1, 92,5:7,5

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,0-2,15 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,45-3,75 (m, 5H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 13H).

МС[M-Br]⁺:414.

(* Конфігурація не визначена).

Діастереомер 2. (Другий отриманий діастереомер)

T_{пл}: 79,6-81,2°C.

ВЕРХ: діастереомер 2, 98,8:1,2.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,0-2,10 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,25-7,50 (m, 9H).

МС [M-Br]⁺: 414.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 29

Форміат (3R)-3-[(9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл]окси-1-метил-1-(4-оксо-4-фенілбутил)піролідінію 0,575г (1,858ммоль) (3R)-1-метилпіролідин-3-ілового ефіру 9-гідрокси-9H-флуорен-9-карбонової кислоти (проміжний продукт 1-10) і 1,018г (5,576ммоль) 4-хлор-1-фенілбутан-1-ону в 6мл тетрагідрофурану кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 днів. Після цього тетрагідрофуран зливали й залишок промивали тетрагідрофураном для видалення алкілувального агента. Отриманий продукт (234мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС, одержували 65мг (7%) вказаної в заголовку сполуки (суміш двох стереоізомерів) у вигляді форміату. МС [M-HCOO]⁺: 456.

Умови, використовувані при очищенні за допомогою ВЕРХ-МС: колонка: Symmetry C18,100 А, 5мкм 19×100мм, Waters.

Рухома фаза: А (Н₂О 0,1% НСООНН₄).

((*): Конфігурація не визначена).

Спосіб (в)

Сполуки формули (V), які є складними метиловими ефірами можуть бути отримані за допомогою стандартних способів одержання складних ефірів, описаних у літературі, з відповідної карбонової кислоти або дотримуючись методик, [описаним у міжнародній заявці на патент WO 01/04118 A2], або відповідно до методик, [описаних у літературі: патент Франції FR 2012964; Larsson. L. і ін., Acta Pharm. Suec. (1974), 11(3), 304-308; Nyberg, K. і ін., Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590-1596; Cohen, V.I. і ін., J. Pharm. Sciences (1992), 81, 326-329; E. Atkinson і ін., J. Med. Chem. (1977), 20 (12), 1612-1617].

Проміжний продукт I-1

Одержання (3R)-1-(2-феноксіетил)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти

Розчиняли 1,33г метилового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти (0,0052моля) в 40мл толуолу. До отриманого розчину додавали 1,08г (0,0052моля) (3R)-1-(2-феноксіетил)піролідин-3-олу (проміжний продукт I-15) і 0,104г (0,0026моля) NaN (60% дисперсія в мінеральному маслі). Суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин з безперервним видаленням дистилату й заміною свіжим толуолом при необхідності. Охолоджену суміш екстрагували 2н. соляною кислотою, водний шар підлогували карбонатом калію й екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію й упарювали, одержували 1,77г маслоподібної речовини, яку очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом/етанолом/гідроксисом амонію (200:8:1). Підходящі фракції об'єднували й упарювали, одержували 1,22г вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (54,7%). Отриманий продукт приводили у твердий стан шляхом утворення солі щавлевої кислоти.

Оксалат (3R)-1-(2-феноксіетил)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти: 1,03г (0,0024моля) вільної основи обробляли щавлевою кислотою (0,216г, 0,0024моля) в ацетоні/діетиловому ефірі. Одержували тверду речовину білого кольору, яку відфільтровували й промивали діетиловим ефіром. Вихід становив 0,91г (73,4%).

T_{пл}: 134°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,80-1,95 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,90-3,25 (m, 5H), 3,25-3,35 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 5,33 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H).

МС [M+1]⁺: 430.

Метиловий ефір 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти може бути отриманий, [як описано Nyberg, K. і ін. в Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590-1596].

Проміжний продукт I-2

Одержання (3R)-1-(3-феноксипропіл)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти

Одержували, як описано для проміжного продукту I-1, з метилового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти й (3R)-1-(3-феноксипропіл)піролідин-3-олу (проміжний продукт I-16). Одержували 0,85г (49%) вказаного в заголовку продукту у вигляді масла. Частина продукту приводили у твердий стан шляхом утворення солі щавлевої кислоти.

Оксалат (3R)-1-(3-феноксипропіл)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти: 0,3г (0,000676моля) вільної основи обробляли щавлевою кислотою (0,060г, 0,00067моля) в ацетоні/діетиловому ефірі. Одержували тверду речовину, яку фільтрували й промивали діетиловим ефіром.

Вихід склав 0,24г (67%).

T_{пл}: 115,6-117,2°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,90-2,05 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,90-3,25 (m, 5H), 3,40-3,50 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H).

МС [M+1]⁺: 444.

Проміжний продукт I-3

Одержання (3R)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти

Одержували, як описано для проміжного продукту I-1, з метилового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти й (3R)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)піролідин-3-олу (проміжний продукт I-17). Одержували 0,83г (49,1%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. Частина цього продукту приводили у твердий стан шляхом утворення солі щавлевої кислоти.

Оксалат (3R)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)піролідин-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти: 0,3г (0,00069моля) вільної основи обробляли щавлевою кислотою (0,062г, 0,00069моля) в ацетоні/діетиловому ефірі. Одержували тверду речовину, яку фільтрували й промивали діетиловим ефіром.

Вихід склав 0,27г (75%).

T_{пл}: 112,6-114,1°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,80-2,05 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 3,0-3,30 (m, 3H), 3,40-3,55 (m,

1H), 5,37 (m, 1H), 6,85-7,05 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8-10 (широка смуга, 3H).

МС [M+1]⁺: 434.

Проміжний продукт I-4

Одержання (3R)-1-фенетилпіролідін-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти

Одержували, як описано для проміжного продукту I-1, з метилового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти й (3R)-1-фенетилпіролідін-3-олу (проміжний продукт I-18). Одержували 0,98г (50,5%) вказаної в заголовку сполуки.

T_{пл}: 114,3-115,7°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,85-1,95 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,62-2,82 (m, 6H), 2,85-3,0 (m, 1H), 4,92 (um. s, 1H, OH), 5,35 (m, 1H), 6,92-7,0 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 9H). МС [M+1]⁺: 414.

Спосіб (г)

Одержання похідних складних метилових ефірів формули (V) описано в способі (в).I 1-5

Одержання (3R)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти

Розчиняли 1г метилового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти (0,0039моля) в 30мл толуолу. До отриманого розчину додавали 0,394г (0,0039моля) (3R)-1-метилпіролідін-3-олу (проміжний продукт I-19) і 0,078г (0,00195моля) NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі). Суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин з безперервним видаленням дистилату із заміною свіжим толуолом при необхідності. Охолоджену суміш екстрагували 2н. соляною кислотою, водний шар промивали невеликим об'ємом етилацетату, підлугувували твердим карбонатом калію й екстрагували три рази етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію й упарювали. Вихід вказаного в заголовку продукту склав 0,73г (58%) (структуру підтверджували даними ¹H-ЯМР). Отриманий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом/етанолом/гідроокисом амонію (200:8:1). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, одержували вказану в заголовку сполуку.

T_{пл}: 84°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,62-1,75 (m, 1H), 2,10-2,32 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,32 (s, 1H, OH), 7,45-7,50 (m, 2H).

МС [M+1]⁺: 324.

Проміжний продукт д-6

Одержання (3S)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти

Одержували, як описано у випадку проміжного продукту I-5, з 0,98г (0,00385моля) метилового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти в 30мл толуолу, 0,39г (0,00385моля) (3S)-1-метилпіролідін-3-олу (проміжний продукт I-20) і 0,108г (0,0027моля) NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі).

Вихід вказаного в заголовку продукту становив 0,31г (25%).

T_{пл}: 84°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (еквівалентно 1-5).

МС [M+1]⁺: 324.

Проміжний продукт I-7

Одержання 1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти

Одержували, як описано у випадку проміжного продукту I-5, з метилового ефіру 2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти й 1-метилпіролідін-3-олу (комерційно доступного).

Вихід склав 0,96г (30%).

T_{пл}: 84°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (еквівалентно 1-5).

МС [M+1]⁺: 324.

Проміжний продукт I-8

Одержання (3R)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти

Розчиняли 2г 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти (0,0088моля) в 30мл хлороформу (який не містить етанолу). Розчин охолоджували до 0°C і додавали 1,08мл (0,0123моля) оксалілхлориду й краплю диметилформаміду. Суміш перемішували й залишали нагріватися до кімнатної температури. Після витримання протягом 1 години при цій температурі розчинники випарювали й залишок розчиняли в хлороформі й заново випарювали. Цю процедуру повторювали два рази. Отриману тверду речовину (2,19г) розчиняли в 20мл хлороформу й додавали до розчину 0,975г (0,0097моля) (3R)-1-метилпіролідін-3-олу (проміжний продукт I-19) в 15мл хлороформу, охолоджену до 0-5°C. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали й залишок розчиняли в толуолі й екстрагували 2 н. соляною кислотою. Водний шар підлугувували карбонатом калію й екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха, одержували 2,53г (93%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,65-1,85 (m, 1H), 2,05-2,42 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 5,0 (s, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 7,0-7,25 (m, 4H), 7,25-7,40 (m, 4H).

МС [M+1]⁺: 310.

Отриманий продукт затвердів у результаті утворення солі щавлевої кислоти.

Оксалат (3R)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти: 2,53г (0,0082моля) вільної основи обробляли щавлевою кислотою (0,74г, 0,0082моля) в ацетоні/діетиловому ефірі. Одержували тверду речовину, яку відфільтровували й промивали діетиловим ефіром. Вихід склав 2,48г (75,8%).

T_{пл}: 155,0-155,8°C.

МС [M+1]⁺: 310.

Проміжний продукт I-9

Одержання (3S)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти

Цю сполуку одержували, як описано у випадку проміжного продукту І-8, виходячи з 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти й (3S)-1-метилпіролідін-3-олу (проміжний продукт І-20). Оксалат (3S)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти одержували, як описано для оксалату проміжного продукту І-8.

1-метилпіролідін-3-іловий ефір 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти (сірчанокисла сіль) описується В.В. Franko й ін. в J. Med. Pharm. Chem., (1960), 2 (5), 523-540.

Проміжний продукт І-10

Одержання (3R)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти

Розчиняли 0,980г (0,0041моля) метилового ефіру 9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти в 30мл толуолу. До цього розчину додавали 0,412г (0,0041моля) (3R)-1-метилпіролідін-3-олу (проміжний продукт І-19) і каталітичну кількість $\text{Na}^{(O)}$ і суміш кип'ятили протягом 24 годин зі зворотним холодильником, використовуючи насадку Діна-Старка. Реакційну суміш охолоджували й екстрагували 2 н. соляною кислотою. Водний шар підлговували карбонатом калію й екстрагували етилацетатом (3×100мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха, одержували залишок, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом + ізопропанолом (0%→20%). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, одержували 0,390г (31%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,65 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 3H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H).

МС $[\text{M}+1]^+$: 310.

Метилловий ефір 9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти одержували з 9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти стандартним способом одержання складних ефірів.

Проміжний продукт І-11

Одержання (3R)-1-метилпіролідін-3-ілового ефіру 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтової кислоти

Розчиняли 5,0г (0,021моля) метилового ефіру 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтової кислоти в 150мл безводного толуолу. До отриманого розчину додавали 2,12г (0,021моля) (3R)-1-метилпіролідін-3-олу (проміжний продукт І-19) і 500мг (0,021моля) NaH і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 24 години, використовуючи насадку Діна-Старка. Реакційну суміш охолоджували й екстрагували 2 н. соляною кислотою. Водний шар підлговували карбонатом калію й екстрагували етилацетатом (3×100мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію й упарювали досуха, одержували залишок, який очищали при хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом + ізопропанолом (0%→10%). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, одержували 1,37г (21%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,38 (s, 1H), 6,37-6,30 (m, 2H), 5,30-5,22 (m, 1H), 2,87-2,58 (m, 3H), 2,50-2,10 (m, 3H), 2,36 й 2,32 (s, 3H), 1,93-1,62 (m, 4H), 1,38-1,07 (m, 7H).

МС $[\text{M}+1]^+$: 308.

Метилловий ефір 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтової кислоти може бути отриманий відповідно до способів, [описаних у міжнародній заявці на патент WO 01/04118 A2].

Проміжний продукт І-12

Одержання 1-етилпіролідін-3-ілового ефіру 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтової кислоти

Розчиняли 1г (0,0042моля) метилового ефіру 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтової кислоти в 12мл етанолу й додавали 6мл розчину 2н. NaOH . Отриману суміш перемішували при 60°C протягом 1 години. Після цього етиловий спирт випарювали й залишок підкисляли 10% HCl . Водний розчин екстрагували етилацетатом (2×100мл). Органічні шари об'єднували, сушили й упарювали, одержували залишок (2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтову кислоту), який використовували без додаткового очищення. Отриману кислоту розчиняли в безводному диметилформаміді (12мл) і додавали 0,817г (0,005моля) 1,1'-карбоніл-діімідазолу. Суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі. Після цього додавали натрієву сіль 1-етилпіролідін-3-олу (отриману при додатку NaH (0,11г, 0,0046моля) до розчину 1-етилпіролідін-3-олу (0,531г, 0,0046моля) в 5мл безводного диметилформаміду). Після перемішування протягом 15 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обробляли водою й водною фазою екстрагували діетиловим ефіром (2×100мл). Органічні фази об'єднували, промивали водою й сушили. Після видалення розчинника отриманий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом + ізопропанолом (5%→15%). Вихід вказаної в заголовку сполуки склав 460мг (34%, розраховуючи на вихідний метилловий ефір).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,05-1,45 (m, 10H), 1,60-2,10 (m, 4H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,40-2,75 (m, 5H), 2,85-3,0 (m, 1H), 3,76 (уш. s, OH, 1H), 5,27 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).

МС $[\text{M}+1]^+$: 322.

Метилловий ефір 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтової кислоти може бути отриманий відповідно до способів, [описаних у міжнародній заявці на патент WO 01/04118 A2].

1-етилпіролідін-3-ол є комерційно доступною сполукою.

Проміжний продукт І-13

(3R)-1-метилпіролідін-3-іловий ефір (2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

Розчиняли 0,545г (0,0025моля) (2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти в 8мл безводного диметилформаміду. До цього розчину додавали 0,481г (0,003моля) 1,1'-карбонілдіімідазолу й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього отриману суміш додавали до суспензії (3R)-1-метилпіролідін-3-олу (проміжний продукт І-19, 0,531г, 0,0046моля) і NaH (0,065г, 0,0027моля) в 3мл безводного диметилформаміду. Після перемішування протягом 26 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обробляли водою й екстрагували два рази діетиловим ефіром. Органічні шари об'єднували, промивали водою й сушили. Залишок очищали шляхом хроматографії на колонці із силікагелем (елюент: хлороформ + ізопропанол 0%→10%), одержували 450мг (60%) вказаного в заголовку продукту у вигляді масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 3H), 5,19-5,11 (m, 1H), 3,77 (уш. s, OH, 1H), 2,92-2,79 (m,

¹H), 2,79-2,16 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,61-1,18 (m, 8H).

МС [M+1]⁺: 304.

(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтова кислота [описується M. Mitsuya й ін.; Bioorg. Med. Chem., (1999), 7, 2555-2567].

Проміжний продукт I-14

1-етилпіролідін-3-іловий ефір (2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

Розчиняли 0,655г (0,00297моля) (2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти в 8мл безводного диметилформаміду. До цього розчину додавали 0,580г (0,0036моля) 1,1'-карбонілдіімідазолу й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього отриману суміш додавали до суспензії (охолодженої до 0°C) 1-етилпіролідін-3-олу (0,390г, 0,0033моля) і NaN (0,078г, 0,0033моля) в 4мл безводного диметилформаміду. Після перемішування протягом 15 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обробляли водою й екстрагували три рази діетиловим ефіром. Органічні шари об'єднували, промивали водою й сушили. Залишок очищали шляхом хроматографії на колонці із силікагелем (елюент: хлороформ + ізопропанол 0%→5%), одержували 610мг (65%) вказаного в заголовку продукту у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,05 -1,15 (m, 3H), 1,25-1,95 (m, 10H), 2,10-2,35 (m, 1H), 2,40-3,0 (m, 6H), 3,79 (уш. s, 1H, OH), 5,23 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,65-7,67 (m, 2H).

МС [M+1]⁺: 318.

(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтова кислота [описується M. Mitsuya й ін.; Bioorg. Med. Chem., (1999), 7, 2555-2567].

1-етилпіролідін-3-ол є комерційно доступним.

Спосіб (д)

Проміжний продукт I-15

Одержання (3R)-1-(2-феноксіетил)піролідін-3-олу

Розчиняли 0,5г (0,0057моля) (3R)-піролідін-3-олу (комерційно доступного) в 15мл ацетонітрилу. До отриманого розчину додавали 1,32г (0,0065моля) (2-брометокси)бензолу, 0,095г (0,00057моля) йодистого калію й 1,57г (0,0114моля) карбонату калію. Суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Тверду речовину фільтрували й розчинник випарювали досуха. До залишку додавали хлороформ й отриманий розчин промивали водою й соляним розчином, сушили над сульфатом натрію й розчинник випарювали, одержували 1,43г маслоподібної речовини. Цей продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом/метанолом/гідроокисом амонію (90:10:1). Вихід вказаної в заголовку сполуки становив 1,08г (91,5%).

МС [M+1]⁺: 208.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,80 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,75-3,10 (m, 4H), 4,10 (t, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,30 (m, 2H).

(3R)-1-(2-Феноксіетил)піролідін-3-ол [описується в міжнародній заявці на патент WO 9625417 A1].

Проміжний продукт I-16

Одержання (3R)-(3-феноксіпропіл)піролідін-3-олу

Одержували, як у випадку проміжного продукту I-15, з (3R)-пірофлуїНН-3-олу (комерційно доступного) і (3-бромпропокси)бензолу. Вихід вказаної в заголовку сполуки становив 2,26г (71,3%). МС [M+1]⁺: 222.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,75 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,10-2,40 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,30 (m, 2H).

Проміжний продукт I-17

Одержання (3R)-1-(3-тієн-2ілпропіл)піролідін-3-олу

Одержували, як у випадку проміжного продукту I-15, з (3R)-піролідін-3-олу (комерційно доступного) і 2-(3-бромпропіл)тіофену. Вихід вказаної в заголовку сполуки становив 1,02г (85%).

МС [M+1]⁺: 212.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,65-2,0 (m, 3H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,80-3,0 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,10 (m, 1H).

Проміжний продукт I-18

Одержання (3R)-1-фенетил)піролідін-3-олу

Одержували, як у випадку проміжного продукту I-15, з (3R)-піролідін-3-олу (комерційно доступного) і (2-брометил)бензолу. Вихід вказаної в заголовку сполуки становив 0,91г (83,5%).

МС [M+1]⁺: 192.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,65-1,85 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,65-2,90 (m, 5H), 2,90-3,05 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 5H).

1-Фенетилпіролідін-3-ол [описується Zhu, Y-Q. і ін. в Yao Hsueh Hsueh Pao (1981), 16(3), 199-210].

Спосіб (е)

Проміжний продукт I-19

Одержання (3R)-1-метилпіролідін-3-олу

Розчиняли 15г (0,172моля) (3R)-піролідін-3-олу (комерційно доступного) в 240мл метилового спирту. Отриманий розчин охолоджували до 10-15°C і додавали невеликими порціями формальдегід (124,5мл 36%-го розчину у воді, розведеного 125мл метилового спирту) і боргідрид натрію (16,27г, 0,43моля), альтернативно протягом 1 години, підтримуючи температуру 10-15°C. Через 20 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури й реакцію продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш підкисляли 2н. соляною кислотою, перемішували 20 хвилин і нейтралізували твердим бікарбонатом натрію. Метанол і більшу частину води випарювали й залишок розбавляли невеликою кількістю води, підлогували твердим карбонатом калію й остаточно екстрагували хлороформом. Органічні фази об'єднували й сушили над сульфатом натрію. Хлороформ випарювали, одержували маслоподібний залишок, який очищали шляхом перегонки при зниженому тиску (0,2-0,3мбар, температура термостата 50-60°C), використовуючи трубку з кульовим розширенням, одержували 14,91г (85,6%) вказаного в заголовку продукту.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,60-1,80 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 5H), 2,40-2,70 (m, 2H), 2,75-2,95 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 1H), 4,40-4,50 (уш. s, 1H, OH).

Зразок в 1г отриманої речовини обробляли 1,5г (2R,3R)-bhhhoi кислота в метанолі/діетиловому ефірі, одержували 2,3г виннокислої солі, [α]_D²⁰=+10,6° (c=1, H₂O)¹.

¹[α]_D²²=+11,1° (c=9,57, H₂O), [Sleeve і ін., J. Med. Chem., (1991), том 34, №4, 1314-1328].

Проміжний продукт I-20

Одержання (3S)-1-метилпіролідін-3-олу

Одержували, як у випадку проміжного продукту I-19, з 2г (3S)-піролідін-3-олу (комерційно доступного). Одержували 1,65г (71,1%) маслоподібної речовини блідо-жовтого кольору, яку необов'язково було очищати шляхом перегонки.

Цю речовину обробляли 2,5г (2S,3S)-винної кислоти в метанолі/діетиловому ефірі, одержували 3,65г виннокислої солі, [α]_D²⁰=-11,3° (c=1, H₂O)².

²[α]_D²²=-11,5° (c=1, H₂O), [Sleeve і ін., J. Med. Chem., (1991), том 34, №4, 1314-1328].

В обсяг даного винаходу також входять фармацевтичні композиції, які включають як активний інгредієнт, як мінімум, одне похідне піролідінію формули (I) разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Переважно композиція готується у формі, яка підходить для перорального застосування.

Фармацевтично прийнятні носій або розріджувачі, які змішують із активною сполукою або сполуками для утворення композиції за винаходом, добре самі по собі відомі й фактично використовувани наповнювачі залежать серед іншого від передбачуваного способу введення композиції.

Композиції за винаходом переважно застосовуються для перорального введення. У цьому випадку композиція для перорального введення може бути у формі таблеток, таблеток з тонким шаром покриття, у рідкій лікарській формі для інгаляції, у порошкоподібній формі для інгаляції й у вигляді інгаляційного аерозолі; всі форми містять одну або декілька сполук за винаходом; такі препарати можуть бути отримані за допомогою добре відомих у даній галузі способів.

Розріджувачі, які можуть бути використані при приготуванні композицій, включають такі рідкі й тверді розріджувачі, які сумісні з активним інгредієнтом, разом з барвниками й ароматизаторами, якщо бажано. Таблетки або таблетки з тонким шаром покриття можуть звичайно містити від 1 до 500мг, переважно від 5 до 300мг активного інгредієнта. Композиції для інгаляції можуть містити від 1мкг до 1000мкг, переважно від 10мкг до 800мкг активного інгредієнта. При лікуванні людей доза сполуки формули (I) залежить від бажаного ефекту й тривалості лікування; дози для дорослих звичайно становлять між 3мг й 300мг у день у вигляді таблеток і між 10мкг й 800мкг у день у вигляді композиції для інгаляції.

Фармакологічна дія

Результати за зв'язуванням людських мускаринових рецепторів і при дослідженні бронхоспазму в морських свинок були отримані, як описано нижче.

Дослідження людських мускаринових рецепторів.

Зв'язування N-[3H]метилскополаміну ([3H]-NMS) з людськими мускариновими рецепторами проводили згідно із [Waelbroeck і ін. (1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273]. Досліди проводили при 25°C. Використали препарати мембран з підданих стійкій трансфекції клітин K1 яєчника китайського хом'ячка (CHO), які експресують гени для людських мускаринових рецепторів M3.

Для визначення IC₅₀ (концентрація, яка викликає 50% інгібування) препарати мембран суспендували в забуференому фосфатом фізіологічному розчині Дюльбекко (DPBS) до кінцевої концентрації 89мкг/мл для підтану M3. Суспензію мембран інкубували з насиченою тритієм сполукою протягом 60 хвилин. Після інкубування мембранну фракцію відокремлювали при фільтрації й визначали зв'язану радіоактивність. Неспецифічне зв'язування визначали при додатку 10⁻⁴M атропіну. Аналізували, як мінімум, шість концентрацій у паралельних дослідах для побудови індивідуальних кривих заміщення.

Отримані результати показують, що сполуки за даним винаходом мають високу спорідненість до мускаринових рецепторів M3, переважно до людських мускаринових рецепторів. Так, IC₅₀ переважних сполук за винаходом нижче 35нМ. Найбільш переважні сполуки, як, наприклад, сполуки із прикладів 1-8, описані нижче, характеризуються значенням IC₅₀ нижче 20нМ.

Тест на бронхоспазм у морських свинок

Дослідження проводили згідно із [H. Konzett й F. Rossler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74]. Водні розчини призначених для дослідження засобів поміщали в розпилювач і проводили інгаляцію наркотизованих вентильованих самців морських свинок (Dunkin-Hartley). Бронхіальну відповідь на внутрішньовенну ацетилхолінову провокаційну пробу визначали до й після введення лікарського засобу й зміни в опорі в легені в деякі часові моменти виражали як відсоток пригнічення бронхоспазму.

Сполуки за даним винаходом пригнічували бронхоспастичну реакцію на ацетилхолін з високою ефективністю й тривалою тривалістю дії.

З описаних вище результатів звичайний фахівець у даній галузі зможе легко зрозуміти, що сполуки за даним винаходом мають відмінну антимускаринову активність відношенні M3 і тому корисні для лікування захворювань, у які задіяний мускариновий рецептор M3, включаючи респіраторні порушення, як, наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), бронхіт, підвищена реактивність бронхів, астма, кашель і риніт; урологічні порушення, як, наприклад, нетримання сечі, полакіурія, нейрогенний або нестабільний сечовий міхур, цистоспазм і хронічний цистит; шлунково-кишкові порушення, як, наприклад, синдром подразненої товстої кишки, спастичний коліт, виразка дивертикулу й шлунка; і серцево-судинні порушення, як, наприклад, індукована блукаючим нервом синусова брадикардія.

Даний винахід далі забезпечує сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну композицію, яка включає сполуку формули (I), для застосування при лікуванні людини або тварини, зокрема, для лікування респіраторних, урологічних або шлунково-кишкових захворювань або порушень.

Даний винахід далі забезпечує застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної композиції, яка включає сполуку формули (I), для приготування лікарського засобу для лікування

респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення.

Далі, сполуки формули (I) і фармацевтичні композиції, які включають сполуки формули (I), можуть бути застосовані в способі лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення, такий спосіб включає введення хворій людині або тварині при необхідності подібного лікування ефективної нетоксичної кількості сполуки формули (I) або фармацевтичної композиції, яка включає сполуку формули (I).

Далі, сполуки формули (I) і фармацевтичні композиції, які включають сполуки формули (I), можуть бути застосовані в комбінації з іншими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні вказаних захворювань. Наприклад, з β_2 -агоністами, стероїдами, протиалергічними лікарськими препаратами, інгібіторами фосфодіестерази IV та/або інгібіторами лейкотриєну D4 (LTD4) для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні респіраторного захворювання.

Даний винахід далі буде проілюстрований наступними прикладами. Приклади наведені тільки як ілюстрація й не повинні розглядатися як такі, що обмежують винахід.

Приклад 1

Трифторацетат 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-фенетил-піролідінію

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші чотирьох стереоізомерів відповідно до способу (б) із проміжного продукту I-7.

Вихід на кінцевій стадії склав 90мг (30%).

МС $[M-CF_3COO]^+$: 428.

Приклад 2

(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-фенетилпіролідиній-бромід

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші двох стереоізомерів відповідно до способу (а) із проміжного продукту I-4. Вихід на кінцевій стадії склав 0,31г (84,7%).

$T_{пл}$: 143,7-158,6°C.

ВЕРХ: суміш діастереомерів 44:56.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,10-2,30 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,05 й 3,23 (s, 3H), 3,40-3,85 (m, 5H), 3,90-4,05 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,0-7,05 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 2H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,42-7,60 (m, 3H).

МС $[M-Br]^+$: 428.

Приклад 3

(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші двох стереоізомерів відповідно до способу (а) із проміжного продукту I-1. Вихід на кінцевій стадії склав 0,47г (81,6%).

$T_{пл}$: 54,9-65,3°C.

1H -ЯМР: суміш діастереомерів 50:50.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,05 й 3,21 (s, 3H), 3,64-4,10 (m, 6H), 4,40 й 4,46 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 5H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 3H).

МС $[M-Br]^+$: 444.

Приклад 4 (описаний у способі (б))

(1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід (діастереомер

1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру відповідно до способу (б) із проміжного продукту I-5.

Вихід на кінцевій стадії становив 0,85г (52,5% розраховуючи на один ізомер).

$T_{пл}$: 198,8-199,4°C.

1H -ЯМР: діастереомер 1, 95:5.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 5H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 3H).

МС $[M-Br]^+$: 444.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 5 (описаний у способі (б))

(1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(2-феноксіетил)-піролідинійбромід (діастереомер

2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру відповідно до способу (б) із проміжного продукту I-5.

Вихід на кінцевій стадії склав 0,47г (29% розраховуючи на один ізомер).

$T_{пл}$: 85,9-87,6°C.

1H -ЯМР: діастереомер 2, 95:5.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 4H), 3,97-4,04 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 3H).

МС $[M-Br]^+$: 444.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 6 (описаний у способі (а))

(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-піролідинійбромід

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші двох стереоізомерів відповідно до способу (а) із проміжного продукту I-3. Вихід на кінцевій стадії склав 0,34г (93,2%).

1H -ЯМР: суміш діастереомерів 55:45.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,95-2,20 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,94 й 3,10 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,45-3,95 (m, 4H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H).

МС [M-Br]⁺: 448.
 Приклад 7 (описаний у способі (б))
 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід
 Вказану в заголовку сполуку одержували із проміжного продукту I-7 відповідно до способу (б) у вигляді суміші чотирьох стереоізомерів. Вихід на кінцевій стадії склав 0,75г (69,4%).
 T_{пл}: 55,3-56,8°C.
¹H-ЯМР: суміш діастереомерів 56:44.
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,96 й 3,12 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,50-3,82 (m, 4H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,0-4,10 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H).
 МС [M-Br]⁺: 458.
 Приклад 8
 (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід
 Вказану в заголовку сполуку одержували із проміжного продукту I-2 у вигляді суміші двох стереоізомерів відповідно до способу (а). Вихід на кінцевій стадії склав 0,21г (70%).
 ВЕРХ: суміш діастереомерів 59:41.
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,0 й 3,15 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,50-3,85 (m, 4H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,0-4,10 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H).
 МС [M-Br]⁺: 458.
 Приклад 9 (описаний у способі (а))
 (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 1)
 Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-2 відповідно до способу (а).
 Вихід на кінцевій стадії склав 0,628г (80,1% розраховуючи на один ізомер).
 T_{пл}: 86,2-89,6°C.
¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,10-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,50-3,65 (m, 3H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 3H).
 МС [M-Br]⁺: 458
 (* Конфігурація не визначена).
 Приклад 10 (описаний у способі (а))
 (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 2)
 Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-2 відповідно до способу (а).
 Вихід на кінцевій стадії склав 0,559г (71,3% розраховуючи на один ізомер).
 T_{пл}: 87,1-89,0°C.
¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,55-3,80 (m, 3H), 3,95 (m, 3H), 5,55 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H).
 МС [M-Br]⁺: 458
 (* Конфігурація не визначена).
 Приклад 11 (описаний у способі (б))
 (1*,3R)-1-метил-1-фенетил-3-(9H-ксантен-9-ілкарбонілокси)піролідинійбромід (діастереомер 1)
 Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-8 відповідно до способу (б).
 Вихід на кінцевій стадії склав 0,301г (53,7% розраховуючи на один ізомер).
 T_{пл}: 232,3-233,1°C.
 ВЕРХ: діастереомер 1, 92,5:7,5.
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,0-2,15 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,45-3,75 (m, 5H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 13H).
 МС [M-Br]⁺: 414.
 (* Конфігурація не визначена).
 Приклад 12 (описаний у способі (б))
 (1*,3R)-1-метил-1-фенетил-3-(9H-ксантен-9-ілкарбонілокси)піролідинійбромід (діастереомер 2)
 Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-8 відповідно до способу (б).
 Вихід на кінцевій стадії склав 0,193г (34,5% розраховуючи на один ізомер).
 T_{пл}: 79,6-81,2°C.
 ВЕРХ: діастереомер 2, 98,8:1,2.
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,0-2,10 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,25-7,50 (m, 9H).
 МС [M-Br]⁺: 414.
 (* Конфігурація не визначена).
 Приклад 13
 (1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілаліл)-піролідинійбромід (діастереомер 1)
 Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-5 відповідно до

способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 2 години. Очищення за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, елюент: дихлорметан + ізопропанол 30%→80%) приводило до 358мг (44,2%) вказаної в заголовку сполуки (перший елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,60-7,50 (m, 5H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,57-6,45 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,19-2,61 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H).

МС [M-Br]⁺: 440.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 14

(1*,3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілаліл)-піролідинійбромід (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-5 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 2 години. Очищення за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, елюент: дихлорметан + ізопропанол 30%→80%) приводило до 160мг (19,8%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,58-7,49 (m, 5H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,93-3,72 (m, 3H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H).

МС [M-Br]⁺: 440.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 15

(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(4-оксо-4-тієн-2-іл-бутил)піролідинійхлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували відповідно до способу (б) із проміжного продукту I-5 у вигляді суміші двох стереоізомерів.

Час реакції на останній стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 7 днів.

Очищення продукту при промиванні декілька разів тетрагідрофураном при температурі кип'ятіння зі зворотним холодильником приводило до 120мг (8%) вказаної в заголовку сполуки (суміш двох стереоізомерів).

ВЕРХ: суміш діастереомерів 3 8:62.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,06-7,98 (m, 2H), 7,60 (s, OH, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 4,02-3,00 (m, 8H), 3,15 й 3,00 (s, 3H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,23-1,96 (m, 3H).

МС [M-Cl]⁺: 476.

Приклад 16

(1*,3R)-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-ацетокси)-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-5 відповідно до способу (б).

Час реакції на останній стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 13 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→90%) приводило до 187мг (25%) вказаної в заголовку сполуки (тільки елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,10-8,04 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,38 (t, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,53 (m, 1H), 3,95-3,70 (m, 3H), 3,65-3,35 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 3H).

МС [M-Cl]⁺: 488.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 17

(1*,3S)-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-6 відповідно до способу (б).

Час реакції на останній стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 11 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→85%) приводило до 309мг (41,5%) вказаної в заголовку сполуки (перший елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,54-7,51 (m, 3H), 7,17-7,11 (m, 4H), 7,03-6,93 (m, 4H), 5,53 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,95-3,38 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 3H).

МС [M-Cl]⁺: 476.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 18

(1*,3S)-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-6 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 11 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол

10%→85%) приводило до 62мг (8,5%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюйований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,49-7,47 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 4H), 6,99-6,92 (m, 4H), 5,54 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,75-3,61 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 3H).

МС [M-Cl]⁺: 476.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 19

(1*,3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілпропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-6 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 8 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→60%) приводило до 250мг (31,2%) вказаної в заголовку сполуки (перший елюйований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,46-7,44 (m, 3H), 7,29-7,13 (m, 5H), 7,10 -7,05 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 5,45 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,71-3,31 (m, 5H), 2,87 (s, 3H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,54 (t, 2H), 2,13-1,90 (m, 3H).

МС [M-Br]⁺: 442.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 20

(1*,3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-метил-1-(3-фенілпропіл)-піролідинійбромід (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-6 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 8 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→60%) приводило до 169мг (20,8%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюйований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,54-7,51 (m, 2H), 7,50 (s, OH, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 7,16 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,53 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,73-3,24 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,55 -2,45 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,03 -1,89 (m, 2H).

МС [M-Br]⁺: 442.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 21

(3R)-1-(2-бензилоксіетил)-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-метилпіролідинійбромід (суміш стереоізомерів 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 5 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→50%) приводило до 169мг (53,0%) вказаної в заголовку сполуки (перша елюйована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,62 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,43-6,39 (m, 2H), 6,01 (s, OH, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,94-3,20 (m, 8H), 3,10-3,05 (d, 3H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,24-1,90 (m, 2H), 1,74-1,57 (m, 3H), 1,37 -1,11 (m, 7H).

МС [M-Br]⁺: 442.

Приклад 22

(3R)-1-(2-бензилоксіетил)-3-(2-циклогексил-2фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-метилпіролідинійбромід (суміш стереоізомерів 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 5 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→50%) приводило до 125мг (40,0%) вказаної в заголовку сполуки (друга елюйована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 2.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,58 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,39 (m, 2H), 6,00 (s, OH, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,91-3,20 (m, 8H), 3,20-3,04 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,23-1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,38-1,06 (m, 7H).

МС [M-Br]⁺: 442.

Приклад 23

(1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійбромід (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-13 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 63 години. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: дихлорметан + ізопропанол 10%→30%) приводило до 248мг (36,6%) вказаної в заголовку сполуки (перший елюйований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,59 (d, 2H), 7,38-7,28 (m, 5H), 6,98-6,91 (m, 3H), 5,85 (s, OH, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,91-3,51 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 3H), 1,59 1,16 (m, 8H).

МС [M-Br]⁺: 438.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 24

(1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси-1-метил-1-(3-феноксипропіл)піролідинійбромід (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-13 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 63 години. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: дихлорметан + ізопропанол 10%→30%) приводило до 428мг (62,4%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,57 (d, 2H), 7,36-7,18 (m, 5H), 7,00-6,94 (m, 3H), 5,84 (s, OH, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,05-3,42 (m, 8H), 3,13 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 3H), 1,57-1,13 (m, 8H).

МС [M-Br]⁺: 438.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 25

(1*,3R)-1-[3-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-1-метил-3-[(9H-ксантен-9-іл-карбоніл)окси]піролідинійбромід (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-8 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 13 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 20%→40%) приводило до 219мг (29,7%) вказаної в заголовку сполуки (перший елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,47 (d, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,97-3,50 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 3H).

МС [M-Br]⁺: 488.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 26

(1*,3R)-1-[3-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-1-метил-3-[(9H-ксантен-9-іл-карбоніл)окси]піролідинійбромід (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-8 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 13 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 20%→40%) приводило до 443мг (60,3%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,45-7,31 (m, 4H), 7,18-7,09 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,99-3,82 (m, 3H), 3,66-3,40 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 3H).

МС [M-Br]⁺: 488.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 27

(1*,3S)-1-метил-1-(3-о-толілоксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)окси]піролідинійбромід (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-9 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 4 дні. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→40%) приводило до 461мг (37,8%) вказаної в заголовку сполуки (перший елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,48-7,34 (m, 4H), 7,22-7,12 (m, 6H), 6,93-6,81 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,85-3,69 (m, 3H), 3,59-3,51 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 3H), 2,16 (s, 3H).

МС [M-Br]⁺: 458.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 28

(1*,3S)-1-метил-1-(3-о-толілоксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)окси]піролідинійбромід (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-9 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 4 дні. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→40%) приводило до 704мг (59,2%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,44-7,41 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 6H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 3H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,71-2,56

(m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,19-2,00 (m, 3H).

МС [M-Br]⁺: 458.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 29 (описаний у способі (б))

Форміат (3R)-3-[(9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл]окси-1-метил-1-(4-оксо-4-фенілбутил)піролідинію

Кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 днів 0,575г (1,858ммоль) (3R)-1-метил-піролідин-3-ілового ефіру 9-гідрокси-9H-флуорен-9-карбонової кислоти (проміжний продукт I-10) і 1,018г (5,576ммоль) 4-хлор-1-фенілбутан-1-ону в 6мл тетрагідрофурану. Після закінчення цього часу тетрагідрофуран зливали й залишок промивали тетрагідрофураном для видалення алкілувального агента. Отриманий продукт (234мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС, одержували 65мг (7%) вказаної в заголовку сполуки (суміш двох стереоізомерів) у вигляді формиату.

МС [M-HCOO]⁺: 456.

Умови, застосовувані при очищенні за допомогою ВЕРХ-МС:

Колонка: Symmetry C18, 100 Å, 5мкм 19×100мм, фірми Waters.

Рухомі фази: А (Н₂O 0,1% HCOONH₄, рН=3) і В (ацетонітрил 0,1% HCOONH₄, рН=3).

Приклад 30

(3R)-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-метил-1-[3-(метил-феніламіно)пропіл]піролідинійхлорид (суміш стереоізомерів 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 27 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 5%→50%) приводило до 130мг (27%) вказаної в заголовку сполуки (перша елюйована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,62 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,64 (t, 1H), 6,42-6,39 (m, 2H), 6,00 (s, OH, 1H), 5,43 (m, 1H), 3,90-3,30 (m, 6H), 3,05-3,01 (два s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,25-1,85 (m, 4H), 1,73-1,57 (m, 3H), 1,37-1,06 (m, 7H).

МС [M-Cl]⁺: 455.

Приклад 31

(3R)-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-метил-1-[3-(метил-феніламіно)пропіл]піролідинійхлорид (суміш стереоізомерів 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 27 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 5%→50%) приводило до 125мг (26%) вказаної в заголовку сполуки (друга елюйована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 2.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,60 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,64 (t, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,07 (m, OH, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,75-3,32 (m, 5H), 3,10 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,25 - 1,85 (m, 4H), 1,73 - 1,57 (m, 3H), 1,37-1,02 (m, 7H).

МС [M-Cl]⁺: 455.

Приклад 32

(3R)-1-[3-(Бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)1-метилпіролідинійхлорид (суміш стереоізомерів 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 26 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→70%) приводило до 46мг (9,13 %) вказаної в заголовку сполуки (перша елюйована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,70 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,99 (s, OH, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,90-3,65 (m, 2H), 3,65-3,20 (m, 4H), 3,03-3,00 (два s, 3H), 2,75-2,55 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 4H), 1,80-1,50 (m, 3H), 1,40-1,01 (m, 7H).

МС [M-Cl]⁺: 499.

Приклад 33

(3R)-1-[3-(Бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)1-метилпіролідинійхлорид (суміш стереоізомерів 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 26 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→70%) приводило до 167мг (32,37%) вказаної в заголовку сполуки (друга елюйована суміш стереоізомерів). ¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 2.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,69 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,01 (s, OH, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,90-3,65 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,04-3,00 (два s, 3H), 2,75-2,55 (m, 1H), 2,25-1,85 (m, 4H), 1,73-1,56 (m, 3H), 1,35-1,01 (m, 7H).

МС [M-Cl]⁺: 499.

Приклад 34

(3R)-1-[3-(Бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-

метилпіролідинійхлорид (суміш стереоізомерів 3)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 26 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 10%→70%) приводило до 220мг (41,5%) вказаної в заголовку сполуки (третя елюйована суміш стереоізомерів). ¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 3.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,71 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,07-6,04 (два s, OH, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,69-3,30 (m, 5H), 3,08 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 4H), 1,72-1,56 (m, 3H), 1,40-1,02 (m, 7H).

МС [M-Cl]⁺: 499.

Приклад 35

3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-етил-1-(3-фенілсульфаніл-пропіл)піролідинійбромід (суміш стереоізомерів 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-12 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 14 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 5%→15%) приводило до 153мг (29,2%) вказаної в заголовку сполуки (перша елюйована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,63 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,43-6,38 (m, 2H), 5,99 (s, OH, 1H), 5,41 (m, 1H), 3,87-3,18 (m, 6H), 3,04 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 4H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,36-1,05 (m, 10H).

МС [M-Br]⁺: 472.

Приклад 36

3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-етил-1-(3-фенілсульфаніл-пропіл)піролідиній бромід (суміш стереоізомерів 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-12 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 14 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 5%→15%) приводило до 226мг (43,8 %) вказаної в заголовку сполуки (друга елюйована суміш стереоізомерів). ¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 2.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,61 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,02- 6,00 (два s, OH, 1H), 5,42 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,69-3,26 (m, 5H), 3,04 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,25-1,85 (m, 4H), 1,73-1,56 (m, 3H), 1,43-1,02 (m, 10H).

МС [M-Br]⁺: 472.

Приклад 37

(1*,3R)-1-[3-(Біфеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-13 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 4 дні. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 5%→20%) приводило до 81мг (27,7%) вказаної в заголовку сполуки (перший елюйований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,61-7,58 (m, 6H), 7,42-7,24 (m, 6H), 7,02 (d, 2H), 5,82 (s, OH, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,91-3,55 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 2,95-2,65 (m, 2H), 2,27-2,09 (m, 3H), 1,61-1,17 (m, 8H).

МС [M-Cl]⁺: 514.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 38

(1*,3R)-1-[3-(Біфеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метилпіролідинійхлорид (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-13 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 4 дні. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 5%→20%) приводило до 111мг (38,3%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюйований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,64-7,55 (m, 6H), 7,42 (t, 2H), 7,33-7,19 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 5,81 (s, OH, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,80 -3,50 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 3H), 1,64-1,10 (m, 8H).

МС [M-Cl]⁺: 514.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 39

(1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл]піролідинійбромід (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-13 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 5 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 0%→30%) приводило до 93мг (30,6 %) вказаної в заголовку сполуки (перший елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 1 (діастереомер 2 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,58 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,67-6,61 (m, 2H), 5,81 (s, OH, 1H), 5,37 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,79-3,30 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 5H), 2,16 (m, 3H), 1,70-1,23 (m, 12H).

МС [M-Br]⁺: 492.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 40

(1*,3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл]піролідинійбромід (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді одного ізомеру із проміжного продукту I-13 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 5 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 0%→30%) приводило до 163мг (54,4%) вказаної в заголовку сполуки (другий елюований діастереомер).

¹H-ЯМР: діастереомер 2 (діастереомер 1 не спостерігається).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,55 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 5,80 (s, OH, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,78-3,30 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 3H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,70-1,03 (m, 12H).

МС [M-Br]⁺: 492.

(* Конфігурація не визначена).

Приклад 41

3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-етил-1-[3-(4-метокси-фенокси)пропіл]піролідинійбромід (суміш стереоізомерів 1)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-14 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 19 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 0%→20%) приводило до 202мг (24,1%) вказаної в заголовку сполуки (перша елюована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,58 (m, 2H), 7,39-7,24 (m, 3H), 6,86 (s, 4H), 5,84 (s, OH, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,69-3,27 (m, 7H), 2,91 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,59-1,11 (m, 11H).

МС [M-Br]⁺: 482.

Приклад 42

3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-метил-1-[3-(4-метокси-фенокси)пропіл]піролідинійбромід (суміш стереоізомерів 2)

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-14 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 19 днів. Очищення шляхом хроматографії на колонці (силікагель, елюент: хлороформ + ізопропанол 0%→20%) приводило до 384мг (46,9%) вказаної в заголовку сполуки (друга елюована суміш стереоізомерів).

¹H-ЯМР: суміш стереоізомерів 2.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,57 (d, 2H), 7,35-7,20 (m, 3H), 6,88 (s, 4H), 5,86 (s, OH, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,74-3,30 (m, 7H), 2,88 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,56-1,12 (m, 11H).

МС [M-Br]⁺: 482.

Приклад 43

Форміат (3R)-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іл-ацетокси)-1-метилпіролідинію

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші двох стереоізомерів із проміжного продукту I-5 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 24 дні. Після закінчення цього часу тетрагідрофуран зливали й залишок промивали тетрагідрофураном для видалення алкілувального агента. Отриманий продукт (88мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС (в умовах, описаних у прикладі 29), одержували 30,1мг вказаної в заголовку сполуки (суміш двох стереоізомерів).

МС [M-HCOO]⁺: 488.

Приклад 44

Форміат (3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-[3-(3-гідроксифенокси)пропіл]-1-метилпіролідинію

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші двох стереоізомерів із проміжного продукту I-6 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 19 днів. Після закінчення цього часу тетрагідрофуран випарювали й частину отриманого залишку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС (в умовах, описаних у прикладі 29), одержували 5,0мг вказаної в заголовку сполуки (суміш двох стереоізомерів).

МС [M-HCOO]⁺: 474.

Приклад 45

Форміат (3R)-1-[3-(3-ціанфенокси)пропіл]-3-(2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-метилпіролідинію

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 25 днів. Після закінчення цього часу тетрагідрофуран випарювали й частину отриманого залишку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС (в умовах, описаних у прикладі 29), одержували 65,6мг вказаної в заголовку сполуки (суміш стереоізомерів).

МС $[M-HCOO]^-$: 467.

Приклад 46

Форміат (3R)-3-(7-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси)-1-метил-1-[3-(нафталін-1-ілокси)пропіл]піролідинію

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші стереоізомерів із проміжного продукту I-11 відповідно до способу (б).

Час реакції на кінцевій стадії (умови: тетрагідрофуран, температура кипіння зі зворотним холодильником) становив 25 днів. Після закінчення цього часу тетрагідрофуран випарювали й частину отриманого залишку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС (в умовах, описаних у прикладі 29), одержували 13,9мг вказаної в заголовку сполуки (суміш стереоізомерів).

МС $[M-HCOO]^-$: 492.

У наступних прикладах ілюструються фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом й методики їх приготування.

Приклад 47

Приготування фармацевтичної композиції: таблетки

Технологія приготування готової лікарської форми:

Сполука за даним винаходом	5,0мг
Лактоза	113,6мг
Мікрокристалічна целюлоза	28,4мг
Легкий кремніний ангідрид	1,5мг
Стеарат магнію	1,5мг

За допомогою змішувального пристрою змішували 15г сполуки за винаходом з 340,8г лактози й 85,2г мікрокристалічної целюлози. Суміш піддавали пресуванню, застосовуючи роликовий ущільнювач для одержання пластівчастого спресованого продукту. Пластівчастий спресований продукт подрібнювали в порошок, використовуючи молотковий млин, і подрібнений матеріал просіювали через сито 20меш. До просіяного матеріалу додавали порцію в 4,5г легкого кремнісного ангідриду й 4,5г стеарату магнію й змішували. Змішаний продукт піддавали таблетуванню на таблетувальній машині, обладнаною системою штамнування/перфорації діаметром 7,5мм, у такий спосіб одержували 3,000 таблеток, кожна масою 150мг.

Приклад 48

Приготування фармацевтичної композиції: таблетки з покриттям

Технологія приготування готової лікарської форми:

Сполука за даним винаходом	5,0мг
Лактоза	95,2мг
Кукурудзяний крохмаль	40,8мг
Полівінілпіролідон K25	7,5мг
Стеарат магнію	1,5мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,3мг
Поліетиленгліколь 6000	0,4мг
Двоокис титану	1,1мг
Очищений тальк	0,7мг

Застосовуючи пристрій для грануляції в псевдозрідженому шарі, 15г сполуки за даним винаходом змішували з 285,6г лактози й 122,4г кукурудзяного крохмалю. Окремо розчиняли 22,5г полівінілпіролідону в 127,5г води для одержання сполучного розчину. Застосовуючи пристрій для грануляції в псевдозрідженому шарі, зв'язуючий розчин розпилювали на згадану вище суміш для одержання грануляту. До отриманого грануляту додавали порцію в 4,5г стеарату магнію й перемішували. Отриману суміш піддавали таблетуванню на таблетувальній машині, обладнаної системою штамнування/перфорації із двовігнутою поверхнею діаметром 6,5мм, у такий спосіб одержували 3,000 таблеток, кожна масою 150мг.

Окремо готували розчин для покриття шляхом суспендування 6,9г гідроксипропілметилцелюлози 2910, 1,2г поліетиленгліколю 6000, 3,3г двоокису титану й 2,1г очищеного тальку в 72,6г води. Застосовуючи прилад High Coated, на 3,000 таблеток, отриманих вище, наносили розчин для покриття для одержання таблеток із плівковим покриттям, маса кожної таблетки становила 154,5мг.

Приклад 49

Приготування фармацевтичної композиції: рідка лікарська форма для інгаляції

Технологія приготування готової лікарської форми:

Сполука за даним винаходом	400мкг
Фізіологічний розчин	1мл

Розчиняли 40мг сполуки за даним винаходом в 90мл фізіологічного розчину й розчин доводили до загального об'єму в 100мл цим же фізіологічним розчином, розподіляли порції в 1мл в ампули об'ємом в 1мл і потім стерилізували при 115°C протягом 30 хвилин, одержували рідку лікарську форму для інгаляції.

Приклад 50

Приготування фармацевтичної композиції: порошкоподібна лікарська форма для інгаляції

Технологія приготування готової лікарської форми:

Сполука за даним винаходом	200мкг
Лактоза	4,000мкг

Рівномірно змішували 20г сполуки за даним винаходом з 400г лактози й порцію суміші в 200мг упаковували в інгалятор для порошку для виняткового використання з метою продукування порошку, який вдихається.

Приклад 51

Приготування фармацевтичної композиції: аерозоль для інгаляції

Технологія приготування готової лікарської форми:

Сполука за даним винаходом 200мкг

Дегідратований (абсолютний)

етиловий спирт за фармакопеєю

США 8,400мкг

1,1,1,2-Тетрафторетан (HFC-134A) 46,810мкг

Готують концентрат активного інгредієнта, розчиняючи 0,0480г сполуки за даним винаходом в 2,0160г етилового спирту. Концентрат додають у відповідний заповнюючий прилад. Концентрат активного інгредієнта розподіляють в аерозольному балоні, вільний простір над концентратом в аерозольному балоні продувають азотом або паром HFC-134A (інгредієнти для продування не повинні містити кисень у концентрації більше 1ч/млн) і герметизують за допомогою клапана. Потім герметизований балон заповнюють під тиском 11,2344г газа-витискувача HFC-134A.