



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75626 (13) C2

(51) МПК (2006)
C07D 453/00
A61K 31/439
A61P 1/00
A61P 13/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХІНУКЛІДИНУ ТА ЛІКАРСЬКІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЇХ МІСТЯТЬ

1

2

(21) 2003066042

(22) 20.12.2001

(24) 15.05.2006

(86) PCT/EP01/15168, 20.12.2001

(31) P0003130

(32) 28.12.2000

(33) ES

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Прат Квінонес Марія, ES, Фернандес Форнер
Марія, ES, Буіл Альберо Марія, ES

(73) АЛМІРАЛЛ ПРОДЕСФАРМА АГ, СН

(56) US 4 644 003

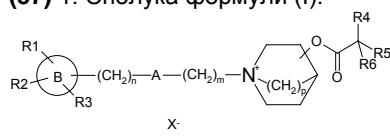
FR 2 012 964

WO 0104118

WO 9204346

US 4 843 074

(57) 1. Сполука формули (I):

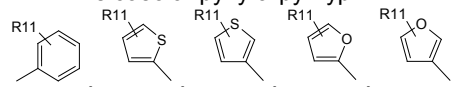


де В є фенільним кільцем, 5-10-членною гетероароматичною групою, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, S та O, або нафталенільною, 5,6,7,8-тетрагідронафталенільною, бензо[1,3]діоксолільною або біфенільною групою; кожен із замісників R^1 , R^2 і R^3 незалежно являє собою атом водню або галогену або фенільну групу, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-NHCOR^7$, $-CONR^7R^8$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^7$ або $-CF_3$ групу, нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 -алкільну групу, незаміщену або заміщену одним або більше атомами галогену, гідроксигрупами або C_1 - C_6 -алкоксигрупами, де кожен із замісників R^7 і R^8 незалежно являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 -алкільну групу, або разом утворюють C_3 - C_8 -аліциклічне кільце; або R^1 і R^2 разом утворюють C_5 - C_{14} -ароматичне або C_3 - C_8 -аліциклічне кільце або 5-10-членну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S та O;

 n є цілим числом від 0 до 4; A являє собою групу, вибрану з $-CH=CR^9$, $-CR^9=CH-$, $-CR^9R^{10}$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ і $-$

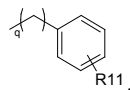
NR^9 , де кожен із замісників R^9 і R^{10} незалежно являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 -алкільну групу, або разом утворюють C_3 - C_8 -аліциклічне кільце; m є цілим числом від 0 до 8, за умови, що якщо m дорівнює 0, A не є $-CH_2-$;

p є цілим числом від 1 до 2, і заміщення в азонієвому біциклічному кільці можливе в положенні 2, 3 або 4, включаючи всі можливі конфігурації асиметричних атомів вуглецю;

 R^4 являє собою групу структури:

де R^{11} являє собою атом водню або галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, $-CO_2R^{12}$ або $-NR^{12}R^{13}$, де R^{12} і R^{13} є однаковими або різними й вибрані з водню і нерозгалужених або розгалужених C_1 - C_8 -нижчих алкільних груп, або нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 алкільну групу, незаміщену або заміщену одним або більше атомами галогену, гідроксигрупами або C_1 - C_6 -алкоксигрупами;

R^5 являє собою алкільну групу, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю, алкенільну групу, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкінільну групу, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, циклоалкільну групу, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, або групу формули:



де q дорівнює 1 або 2, а значення R^{11} визначено вище;

R^6 являє собою атом водню, гідроксигрупу, метильну групу або групу $-CH_2OH$, і

X^- являє собою фармацевтично прийнятний аніон моно- або полівалентної кислоти.

2. Сполука за п. 1, де p дорівнює 2.3. Сполука за п. 1 або п. 2, де R^4 являє собою незаміщену фенільну, 2-тієнільну, 3-тієнільну, 2-фурильну або 3-фурильну групу.

(13) C2

(11) 75626

(19) UA

4. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^5 являє собою цикlopентильну, циклогексильну, пентильну, алільну, винільну, пропінільну, бензилъну або фенетильну групу.

5. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де група $-O-CO-C(R^4)(R^5)(R^6)$ являє собою групу, вибрану з 2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-іацетоксигрупи; 2,3-дифенілпропіонілоксигрупи; 2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілоксигрупи; 2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілоксигрупи; 2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанойлоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-іноїлоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлокси групи; 2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетоксигрупи; 2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетоксигрупи; 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетоксигрупи; 2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетоксигрупи; 2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-іацетоксигрупи і 2-гідрокси-4-феніл-2-тієн-2-ілбутанойлоксигрупи.

6. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де В являє собою фенільну, піролільну, тієнільну, фурильну, біфенільну, нафталенільну, 5,6,7,8-тетрагідронафталенільну, бензо[1,3]діоксолільну, імідазолільну або бензотіазолільну групу.

7. Сполука за п. 6, де В являє собою фенільну, піролільну або тієнільну групу.

8. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де кожен із замісників R^1 , R^2 і R^3 незалежно являють собою атом водню або галогену або гідроксигрупу, метильну, трет-бутильну, $-CH_2OH$, 3-гідроксипропільну, $-OMe$, $-NMe_2$, $-NHCOMe$, $-CONH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOMe$ або $-CF_3$ групу.

9. Сполука за п. 8, де кожен із замісників R^1 , R^2 і R^3 незалежно являють собою атом водню або галогену або гідроксигрупу.

10. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де n дорівнює 0 або 1; m є цілим числом від 1 до 6; і А являє собою $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CO-$, $-NMe-$, $-O-$ або $-S-$ групу.

11. Сполука за п. 10, де m дорівнює 1, 2 або 3, і А являє собою $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$ або $-S-$ групу.

12. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де атом азоту азонієвої біциклогрупи заміщений групою, вибраною з 3-феноксипропільної, 2-феноксіетильної, 3-фенілалільної, фенетильної, 3-фенілпропільної, 3-(2-гідроксифеноксипропільної), 3-(4-фторфеноксипропільної), 3-тієн-2-ілпропільної, 4-оксо-4-тієн-2-ілбутильної, 2-бензилоксіетильної, 3-орто-толілоксіпропільної, 3-(3-ціанофеноксипропільної), 3-(метилфеніламіно)пропільної, 3-фенілсульфанілпропільної, 4-оксо-4-фенілбутильної, 3-(2-хлорфеноксипропільної), 3-(2,4-дифторфеноксипропільної), 3-(4-метоксифеноксипропільної), 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропільної групи.

13. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де X являє собою хлорид-, бромід-, трифторацетат- або метансульфонат-аніон.

14. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де азонієва біциклічна група заміщена в положенні 3.

15. Сполука за п. 14, де замісник у положенні 3 азонієвої біциклічної групи має R-конфігурацію.

16. Сполука за п. 14, де замісник у положенні 3 азонієвої біциклічної групи має S-конфігурацію.

17. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де атом вуглецю, заміщений R^4 , R^5 і R^6 , має R-конфігурацію.

18. Сполука за будь-яким із пунктів 1-16, де атом вуглецю, заміщений R^4 , R^5 і R^6 , має S-конфігурацію.

19. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, що є одним ізомером.

20. Сполука за п. 1, яка є:

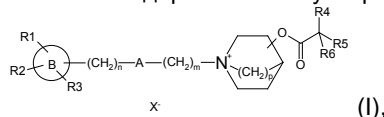
(3R)-3-(2,3-дифенілпропіонілокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2,3-дифенілпропіонілокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси)-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси)-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
 (3R)-3-(2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанойлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанойлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-еноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-еноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-іацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-іацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;

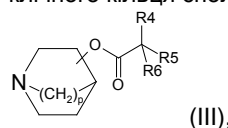
(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-4-феніл-2-тієн-2-ілбутаноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
 (3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 4-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 4-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для застосування в терапевтичному способі лікування людини або тварини.

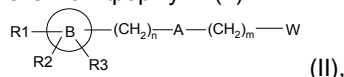
22. Спосіб одержання сполуки формули (I):



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , p , m , n , A , B і X визначені вище в будь-якому з пп. 1-18, згідно з яким здійснюють кватернізацію атома азоту азонієвого біциклічного кільця сполуки формули (III):



де R^4 , R^5 , R^6 і p визначені вище, з алкілюючим агентом формули (II):

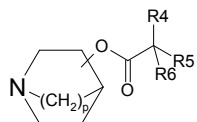


де R^1 , R^2 , R^3 , m , n , A і B визначені вище, а W являє собою групу, що відходить.

23. Спосіб за п. 22, де W являє собою групу X , як визначено в пунктах 1 або 13.

24. Спосіб за пунктом 22 або 23, де отриману реакційну суміш очищують методом екстракції твердою фазою.

25. Сполука формули (III):



(III),

де p , R^4 , R^5 і R^6 визначені в п. 1, замісник в азабіциклогрупі знаходиться в положенні 3 або 4, і у випадку знаходження його в положенні 3 цей заміщений атом вуглецю має енантімерно чисту R - або S -конфігурацію, за умови, що якщо R^4 є 3-тієнільною групою і R^5 є циклогексильною групою, R^6 не є гідроксигрупою; яка є

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти;
(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти;
(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти;
(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти;

Даний винахід відноситься до нових терапевтично застосованих похідних хінуклідину, декільком способам їх одержання та фармацевтичним композиціям, що їх містять.

Нові структури згідно з даним винаходом є антимускариновими засобами із сильним та тривалим ефектом. Конкретно, дані сполуки мають високу спорідненість до мускаринових рецепторів M3. Даний підтип мускаринового рецептора присутній у залозах та гладких м'язах та опосередковує збудливу дію парасимпатичної системи на секрецію залоз та скорочення гладкої мускулатури внутрішніх органів [Cholinergic Transmission, глава 6 у H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995].

Тому відомо, що антагоністи M3 застосовують для лікування захворювань, що характеризуються підвищеним тонусом парасимпатичної системи, підвищеною секрецією залоз або підвищеною скоротністю гладкої мускулатури [R. M. Eglen and S. S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8): 462-469].

Прикладами подібних захворювань є респіраторні порушення, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіт, гіперактивність бронхів, астма, кашель та риніт; урологічні порушення, такі як нетримання сечі, полакіурія, нейрогенний або нестабільний сечовий міхур, цистоспазм або хронічний цистит; порушення шлунково-кишкового тракту, такі як синдром роздратованої товстої кишки, спастичний коліт, дивертикуліт та пептична виразка; та порушення серцево-судинної системи, такі як індукована блукаючим нервом синусова брадикардія [Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, глава 7 у Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001].

Сполуки згідно даного винаходу можуть застосовуватися самостійно або разом з іншими ліками,

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти.

26. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-20 у суміші з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

27. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-20 для виготовлення лікарських засобів для лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або розладу.

28. Спосіб лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або розладу, при якому вводять ефективну нетоксичну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-20 людині або тварині, яка потребує лікування.

29. Комбінований продукт, що містить

(I) сполуку за будь-яким з пп. 1-20 та

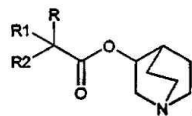
(II) β_2 -агоніст, стероїд, антиалергічний лікарський засіб, інгібітор фосфодієстерази IV і/або антагоніст лейкотриєну D4 (LTD4),

для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні респіраторного захворювання.

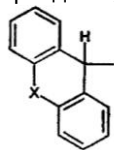
що звичайно вважаються ефективними при лікуванні зазначених захворювань. Наприклад, для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні респіраторного захворювання вони можуть вводитися разом з β_2 -агоністами, стероїдами, протиалергічними лікарськими засобами, інгібіторами фосфодієстерази IV та/або антагоністами лейкотриєну D4 (LTD4). Для лікування зазначеного вище респіраторного захворювання сполуки, заявлені у формулі винаходу, застосовуються в сполученні з β_2 -агоністами, стероїдами, протиалергічними ліками, інгібіторами фосфодієстерази IV.

Сполуки з подібною будовою були описані в деяких патентах як антихолінергічні та/або спазмолітичні засоби.

Наприклад, [у патенті FR 2012964] описані похідні хінуклідинолу формули:

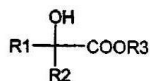


у який R є H , OH або алкільною групою, що містить 1-4 атома вуглецю; R^1 є фенільною або тієнільною групою; та R^2 є циклогексильною, цикlopентильною або тієнільною групою, або, якщо R є H , R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють трициклічну групу формули:



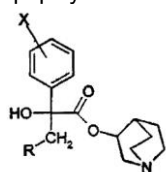
у який X є $-O-$, $-S-$ або $-CH_2-$,

або їх сіллю приєднання кислот або четвертинного амонію. [У патенті США №4465834] описаний клас антихолінергічних лікарських засобів формули:



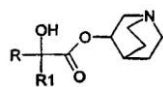
у який R^1 є карбоциклічною або розгалуженою аліфатичною групою, що містить 3-8 атомів вуглецю (така як феніл, циклогексил, циклопентил, циклопропіл, циклогептил та ізопропіл), R^2 є розгалуженою або лінійною аліфатичною групою, що містить 3-10 атомів вуглецю з 1 або 2 олефіновими або ацетиленовими зв'язками, або є фенілетинільною, стирильною або етинильною групою, та R^3 є алкільною або циклічною групою, що містить 4-12 атомів вуглецю, що містить атом азоту третинного аміну. Сполуки згідно даного винаходу також включені у формулу винаходу у вигляді їх солей приєднання вільних основ або кислот, або четвертинних солей амонію.

[У патенті США №4843074] описані продукти формули:



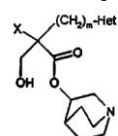
де X є воднем, галогеном, нижчим алкілом, нижчої алкоксигрупою, гідроксигрупою, та R є морфолінілом, тіоморфолінілом, піперидинілом, 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]деканілом, 4-(2,6-диметилморфолінілом), 4-кетопіперидинілом, 4-гідроксипіперидинілом, заміщеним у положенні 4 піперазинілом. У винахід також включені четвертинні солі нижчого алкіл галогеніду та фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі.

[У патенті США №4644003] описані складні ефіри 3-хінуклідинолу α -дизаміщених гліколевих кислот



та їх фармацевтично прийнятні солі, де R є фенілом, незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, включаючи алкоксигрупу, галоген, нітрогрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ациламіногрупу та трифторметил; та де R^1 є воднем, алкілом, циклоалкілом, алкенілом, циклоалкенілом, алкінілом, алкілоксіалкілом, циклоалкілоксіалкілом, галогеналкілом або галогеналкенілом.

[У міжнародній патентній публікації WO 92/04346] описані сполуки формули:

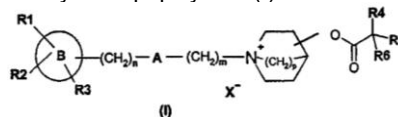


та їх фармацевтично прийнятні солі, де X є фенільною (необов'язково заміщеною) або тісильною групою, та "Het" або є (а) п'ятичленною азотовмісною гетероциклічною групою, (б) оксадіазолільною або тіадіазолільною групою, або (с) шестичленною азотовмісною гетероциклічною групою, та n дорівнює 1 або 2. (Для детальнішого опису див. вищезгадану публікацію).

Азонабіциклічні сполуки загальної структури,

подібної до сполук згідно з даним винаходом, розкриті [в міжнародній патентній публікації WO 01/04118].

Даний винахід стосується нових складноефірних похідних хінуклідину, що мають могутню антагоністичну активність відносно до мускаринових М3-рецепторів та мають хімічну структуру, що описується формулою (I):



де B є фенільним кільцем, 5-10-членною гетероароматичною групою, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, S та O, або нафталенільною, 5,6,7,8-тетрагідронафталенільною, бензо[1,3]діоксолільною або біфенільною групою;

кожен із замісників R^1 , R^2 та R^3 незалежно являє собою атом водню або галогену, або фенільну групу, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-NHCOR^7$, $-CONR^7R^8$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^7$ або $-CF_3$ групу, або нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 алкільну групу, незаміщену або заміщену одним або більше атомами галогену, гідроксигрупами або C_1 - C_6 алкоксигрупами, де кожен із замісників

R^7 та R^8 незалежно являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 алкільну групу або разом утворюють C_3 - C_8 аліциклічне кільце; або R^1 та R^2 разом утворюють C_5 - C_{14} ароматичне або C_3 - C_8 аліциклічне кільце або 5-10-членну гетероциклічну групу, що включає один або більше гетероатомів, вибраних з N, S та O;

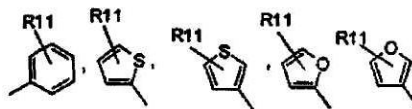
n є цілим числом від 0 до 4;

A являє собою групу, вибрану з $-CH=CR^9$, $-CR^9=CH-$, $-CR^9R^{10}$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ та $-NR^9$, де кожен із замісників R^9 та R^{10} незалежно являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 алкільну групу або разом утворюють C_3 - C_8 аліциклічне кільце;

m є цілим числом від 0 до 8 за умови, що якщо $m=0$, A не є $-CH_2-$;

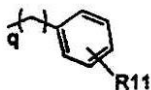
p є цілим числом від 1 до 2, та заміщення в азонієвому біциклічному кільці можливе в положенні 2, 3 або 4, включаючи всі можливі конфігурації асиметричних атомів вуглецю;

R^4 являє собою групу структури:



де R^{11} являє собою атом водню або галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, $-CO_2R^{12}$ або $-NR^{12}R^{13}$, де R^{12} та R^{13} є однаковими або різними та вибрані з водню та нерозгалужених або розгалужених C_1 - C_8 нижчих алкільних груп, або нерозгалужену або розгалужену C_1 - C_8 алкільну групу, незаміщену або заміщену одним або більше атомами галогену, гідроксигрупами або C_1 - C_6 алкоксигрупами;

R^5 являє собою алкільну групу, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю, алкенільну групу, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкінільну групу, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, циклоалкільну групу, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю або групу формули:



де q дорівнює 1 або 2, а значення R^{11} визначене вище;

R^6 являє собою атом водню, гідроксигрупу, метильну групу або групу $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Асиметричний атом вуглецю, розташований в α -положенні щодо ефірного зв'язку та заміщений R^4 , R^5 та R^6 , може мати R- та S-конфігурацію.

X^- являє собою фармацевтично прийнятний аніон моно- або полівалентної кислоти.

У четвертинних амонієвих сполуках згідно даного винаходу, представлених формулою (I), еквівалент аніона (X^-) зв'язаний з позитивним зарядом атома азоту. X^- може бути аніоном різних неорганічних кислот, такий як, наприклад, хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, або аніоном органічних кислот, такий як, наприклад, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат та пара-толуолсульфонат. Переважно X^- є аніоном, обраним із хлориду, броміду, йодиду, сульфату, нітрату, ацетату, малеату, оксалату, сукцинату або трифторацетату. Більш переважно X^- є хлоридом, бромідом, трифторацетатом або метансульфонатом.

Сполуки згідно даного винаходу, представлені описаною вище формулою (I), що можуть містити один або кілька асиметричних атомів, включають усі можливі стереоізомери. Під об'єм даного винаходу підпадають окремі ізомери та суміші ізомерів.

Зазначена алкільна група звичайно є нижчою алкільною групою. Нижча алкільна група переважно містить 1-8, переважно 1-6 та більш переважно 1-4 атома вуглецю. Зокрема, є кращим, щоб така алкільна група являла собою метильну, етильну, пропильну, включаючи ізопропильну, або бутильну, включаючи н-бутильну, втор-бутильну та трет-бутильну групу. Зазначена алкільна група, що містить 1-7 атомів вуглецю, така як представлена R^5 , може бути зазначеною вище C_{1-4} -алкільною групою або нерозгалуженою або розгалуженою пентильною, гексильною або гептильною групою.

Зазначені необов'язково заміщені нижчі алкільні групи включають нерозгалужені або розгалужені алкільні групи, що містить 1-6, переважно 1-4 атома вуглецю, що можуть бути незаміщеними або заміщені в будь-якому положенні одним або декількома замісниками, наприклад, 1,2 або 3 замісниками. Якщо є два або декілька замісників, кожний із замісників може бути однаковим або різними. Замісник(и) звичайно є атомами галогену або гідроксигрупами або алкоксигрупами, переважно гідроксигрупами або алкоксигрупами.

Зазначені алкенільні групи, що містять 2-7 атомів вуглецю, такі як представлені R^5 , є нерозгалуженими або розгалуженими групами, такими як етеніл, нерозгалужений або розгалужений пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл або гептеніл. Подвійний зв'язок може бути в будь-якому положенні алкенільною групи, як, наприклад, у зв'язку вкінці.

Зазначені алкінільні групи, що містять 2-7 атомів вуглецю, такі як представлені R^5 , є нерозгалу-

женими або розгалуженими групами, такими як етиніл, пропініл або нерозгалужений або розгалужений бутиніл, пентиніл, гексиніл або гептиніл. Потрійний зв'язок може бути в будь-якому положенні алкінільної групи, як, наприклад, у зв'язку вкінці.

Зазначені алкоксигрупи, як ті, що можуть міститися в групі В, звичайно є нижчими алкоксигрупами, що містять 1-6 атомів вуглецю, переважно 1-4 атома вуглецю, причому вуглеводневий ланцюг є розгалуженим або нерозгалуженим. Кращі алкоксигрупи включають метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, н-бутоксигрупу, втор-бутоксигрупу та трет-бутоксигрупу.

Зазначені циклоалкільні групи та аліциклічні групи, якщо не уточнено додатково, звичайно містять 3-8 атомів вуглецю, переважно 3-6 атомів вуглецю. Циклоалкільні групи та аліциклічні кільця, що містять 3-6 атомів вуглецю, включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Циклоалкільні групи, що містять 3-7 атомів вуглецю, включають групи, що містять 3-6 атомів вуглецю циклоалкільні групи та циклогептил.

Зазначене у R^1 та R^2 ароматичне кільце звичайно містить 5-14, переважно 5-10 атомів вуглецю. Приклади ароматичних груп включають циклопентадієніл, феніл та нафталеніл.

Зазначена гетероциклічна або гетероароматична група звичайно є 5-10-членною групою, такою як 5, 6 або 7-членна група, що містить один або декілька гетероатомів, обраних з N, S та O. Звичайно є присутнім 1,2,3 або 4 гетероатому, переважно 1 або 2 гетероатому. Гетероциклічна або гетероароматична група може бути моноциклічною або містити два або декілька конденсованих кілець, де, щонайменше, одне кільце містить гетероатом. Приклади гетероциклічних груп включають піперидил, піролідил, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, імідазоліл, імідазолідиніл, піразолініл, індолініл, ізоіндолініл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індолініл, ізоіндоліліл, індоліліл, індазоліліл, пуриніл, хінолізініл, ізохіноліліл, хіноліліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, хінуклідиніл, триазоліл, піразоліл, тетразоліл та тієніл. Приклади гетероароматичних груп включають піридил, тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, бензотіазоліл, піридиніл, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліліл, індазоліл, пуриніл, хіноліліл, ізохіноліліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалиніл, хіназолініл, цинолініл, триазоліл та піразоліл.

Зазначений атом галогену включає атом фтору, хлору, броміду або йоду, звичайно атом фтору, хлору або броміду.

Кращими сполуками формули (I) є ті, де В являє собою фенільною, піролільною, тієнільною, фурильною, біфенільною, нафталенільною, 5,6,7,8-тетрагідронафталенільною, бензо[1,3]діоксолільною, імідазолільною або бензотіазолільною групу, особливо фенільною, піролільною, тієнільною, фурильною, біфенільною, нафталенільною, 5,6,7,8-тетрагідронафталенільною або бензо[1,3]діоксолільною групу, таку як фенільна, тієнільна або піролільна група.

В може бути незаміщеним або заміщеним од-

нією, двома або трьома групами (R^1 - R^3), що можуть бути розташовані в будь-якому положенні кільця. Звичайно він є незаміщеним або заміщений однією групою, наприклад, якщо В є фенільною групою, вона може бути заміщена в положенні 2, 3 або 4. Звичайно кожний із замісників R^1 , R^2 та R^3 незалежно являє собою атом водню або галогену, або гідроксигрупу, метильну, трет-бутильну, - CH_2OH , 3-гідроксипропильну, - OMe , - NMe_2 , - $NHCOMe$, - $CONH_2$, - CN , - NO_2 , - $COOMe$ або - CF_3 групу, особливо атом водню, фтору або хлору, або гідроксигрупу, метильну, - CH_2OH , - OMe , - NMe_2 , - $NHCOMe$, - $CONH_2$, - CN , - NO_2 , - $COOMe$ або - CF_3 групу. Найбільш кращими групами R^1 , R^2 та R^3 є атом водню, фтору або хлору або гідроксигрупа.

Прикладами заміщених фенільних груп, що можуть являти собою В, є толіл, включаючи орто-, мета- та пара-толіл, 3-ціанофеніл, 2-, 3- та 4-гідроксифеніл, та 2-, 3- та 4-фторфеніл.

Кращими сполуками формули (I) є ті, де n дорівнює 0 або 1; m є цілим числом від 1 до 6, особливо 1, 2 або 3; та А являє собою - CH_2 -, - $CH=CH$ -, - CO -, - NMe -, - O - або - S - групу, особливо - CH_2 -, - $CH=CH$ -, - O - або - S - групу, наприклад, - CH_2 -, - $CH=CH$ - або - O - групу.

Більш кращими солями формули (I) є ті, де атом азоту азонієвої біциклогрупи заміщений 3-феноксипропильною, 2-феноксіетильною, 3-фенілапильною, фенетильною, 4-фенілбутильною, 3-фенілпропильною, 3-(2-гідроксифенокси)пропильною, 3-(4-фторфенокси)пропильною, 2-бензилоксіетильною, 3-пірол-1-ілпропильною, 2-тієн-2-ілетильною, 3-тієн-2-ілпропильною, 3-феніламінопропильною, 3-(метилфеніламіно)пропильною, 3-фенілсульфанілпропильною, 3-орто-толілоксіпропильною, 3-(2,4,6-триметилфенокси)пропильною, 3-(2-трет-бутил-6-метилфенокси)пропильною, 3-(біфеніл-4-ілокси)пропильною, 3-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілокси)пропильною, 3-(нафтален-2-ілокси)пропильною, 3-(нафтален-1-ілокси)пропильною, 3-(2-хлорфенокси)пропильною, 3-(2,4-дифторфенокси)пропильною, 3-(3-трифторметилфенокси)пропильною, 3-(3-ціанофенокси)пропильною, 3-(4-ціанофенокси)пропильною, 3-(3-метоксифенокси)пропильною, 3-(4-метоксифенокси)пропильною, 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропильною, 3-(2-карбамоїлфенокси)пропильною, 3-(3-диметиламінофенокси)пропильною, 3-(4-нітрофенокси)пропильною, 3-(3-нітрофенокси)пропильною, 3-(4-ацетиламінофенокси)пропильною, 3-(4-метоксикарбонілфенокси)пропильною, 3-[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]пропильною, 3-(2-гідроксиметилфенокси)пропильною, 3-(3-гідроксиметилфенокси)пропильною, 3-(4-гідроксиметилфенокси)пропильною, 3-(2-гідроксифенокси)пропильною, 3-(4-гідроксифенокси)пропильною, 3-(3-гідроксифенокси)пропильною, 4-оксо-4-тієн-2-ілбутильною, 3-(1-метил[1H]імідазол-2-ілсульфаніл)пропильною, 3-(бензотіазол-2-ілокси)пропильною, 3-бензилоксіпропильною, 6-(4-

фенілбутоксигексильною, 4-феноксипропильною, 4-(4-фторфеніл)-4-оксобутильною або 4-оксо-4-фенілбутильною групою.

Особливо кращими солями є ті, де атом азоту азонієвої біциклогрупи заміщений 3-феноксипропильною, 2-феноксіетильною, 3-фенілапильною, фенетильною, 3-фенілпропильною, 3-(3-гідроксифенокси)пропильною, 3-(4-фторфенокси)пропильною, 3-тієн-2-ілпропильною групою, 4-оксо-4-тієн-2-ілбутилом, 2-бензилоксіетилом, 3-орто-толілоксіпропілом, 3-(3-ціанофенокси)пропілом, 3-(метилфеніламіно)пропілом, 3-фенілсульфанілпропілом, 4-оксо-4-фенілбутилом, 3-(2-хлорфенокси)пропілом, 3-(2,4-дифторфенокси)пропілом, 3-(4-метоксифенокси)пропілом, 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропілом. Прикладами особливо кращих солей є ті, де атом азоту азонієвої біциклогрупи заміщений 3-феноксипропильною, 2-феноксіетильною, 3-фенілапильною, фенетильною, 3-фенілпропильною, 3-(3-гідроксифенокси)пропильною, 3-(4-фторфенокси)пропильною або 3-тієн-2-ілпропильною групою.

Додатковими кращими сполуками формули (I) є ті, де R^4 являє собою фенільною, 2-тієнільною, 3-тієнільною, 2-фурильною або 3-фурильною групу. R^{11} переважно являє собою атом водню або галогену або незаміщену нижчу алкільну групу, таку як метил або етил. Найбільше переважно R^{11} є атомом водню. Тому, наприклад, R^4 може являти собою незаміщену фенільну, 2-тієнільну або 2-фурильну групу. Альтернативно, R^4 може являти собою незаміщену фенільну або 2-тієнільну групу. Переважно, R^5 являє собою бензильну, фенетильну, циклопентильну, циклогексильну, C_{2-5} -алкільну, C_{2-5} -алкенільну або C_{2-5} -алкінільну групу, особливо циклопентильну, циклогексильну, пентильну, алільну, вінільну, пропінільну, фенетильну або бензильну групу. Альтернативно, R^5 являє собою бензильну, циклопентильну, циклогексильну, C_{2-5} -алкільну, C_{2-5} -алкенільну або C_{2-5} -алкінільну групу, особливо циклопентильну, циклогексильну, пентильну, алільну, вінільну, пропінільну або бензильну групу. Асиметричний атом вуглецю в α -положенні щодо ефірної групи, заміщений R^4 , R^5 та R^6 , може мати R- або S-конфігурацію.

Кращими сполуками формули (I) є ті, де група - $O-CO-C(R^4)(R^5)(R^6)$ являє собою групу, обрану з 2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетоксигрупи; 2,3-дифенілпропіонілоксигрупи; 2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілоксигрупи; 2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілоксигрупи; 2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанілоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-иноїлоксигрупи; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлоксигрупи; 2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетоксигрупи; 2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетоксигрупи; 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетоксигрупи; 2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетоксигрупи; 2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетоксигрупи та 2-гідрокси-4-феніл-2-тієн-2-ілбутанілоксигрупи. Прикладами групи -O-

CO-C(R⁴) (R⁵) (R⁶) є 2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетоксигрупа; 2,3-дифенілпропіонілоксигрупа; 2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілоксигрупа; 2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілоксигрупа; 2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілоксигрупа; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлоксигрупа; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанойлоксигрупа; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-иноїлоксигрупа; 2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлоксигрупа; 2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетоксигрупа; 2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетоксигрупа та 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіяцетоксигрупа.

У найбільш кращих утіленнях даного винаходу р дорівнює 2, азоніабіцикло[2.2.2]октанове кільце заміщене в положенні 3, та цей заміщений атом вуглецю має (R)-конфігурацію.

Наступні сполуки призначені для того, щоб проілюструвати, але не обмежити, обсяг даного винаходу:

(3R)-3-(2,3-дифенілпропіонілокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2,3-дифенілпропіонілокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 1);
(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 1);
(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2);
(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2);
(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід (діастереомер 1);
(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід (діастереомер 1);
(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2);
(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2);
(3R)-3-(2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-

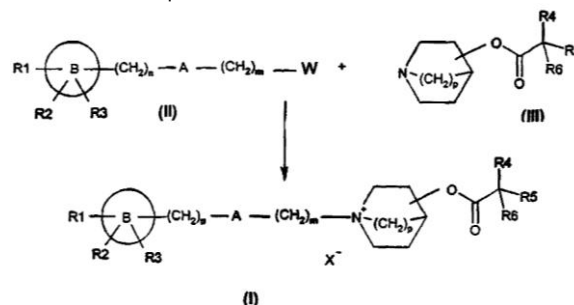
1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанойлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанойлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-иноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-иноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілаліл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(4-оксо-4-тієн-2-ілбутил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(3-гідроксифенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
1-(2-бензилоксіетил)-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-ортотолілоксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(нафтален-1-ілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-

[illegible]

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3R)-3-(2-гідрокси-4-феніл-2-тієн-2-ілбутаноилокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід;
 (3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 (3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 4-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат;
 4-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат.

(*): Конфігурація не визначена; можуть бути отримані або (2R)- або (2S)-ізомери зазначених вище сполук.

Даний винахід також відноситься до методик одержання сполук формули (I). Похідні четвертинного амонію загальної формули (I) можуть бути отримані шляхом проведення взаємодії алкілюючого агента загальної формули (II) зі сполуками загальної формули (III). У формулах (I), (II) та (III) значення R^1 , R^2 , R^3 , Y , A , X^- , R^4 , R^5 , R^6 , n , m та p визначені вище.

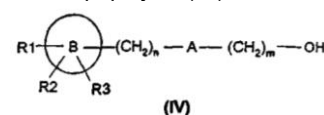


Способи а та б

У формулі (II) W являє собою будь-яку придавну групу, що відходить, таку як визначена вище група X . Переважно, W являє собою групу X .

Дану реакцію алкілювання можна проводити відповідно до двох описаних вище різних експериментальних методик а) та б). Конкретно спосіб б) відноситься до нового експериментального способу з застосуванням методологічного підходу твердофазної екстракції, що дозволяє паралельно одержувати декілька сполук. Способи а) та б) описані в експериментальному розділі. Якщо W являє собою групу, відмінну від X , четвертинну сіль амонію формули (I) одержували з продукту способу (а) або (б), використовуючи реакцію обміну у відповідності зі стандартними способами з метою заміни аніона W^- необхідним аніоном X^- .

Комерційно недоступні сполуки загальної формули (II) одержували шляхом синтезу у відповідності зі стандартними способами. Наприклад, сполуки, де n дорівнює 0, та A є $-O-$, $-S-$ або $-NR^9$, де значення R^9 визначене вище, одержували шляхом проведення взаємодії відповідного ароматичного похідного або його калієвої солі з алкілюючим агентом загальної формули $Y-(CH_2)_m-X$, де X може бути галогеном, та Y може бути галогеном або складним сульфонатним ефіром. В інших прикладах сполуки загальної формули (II), де $n > 1$, синтезували з відповідного спиртового похідного загальної формули (IV) відомими способами:

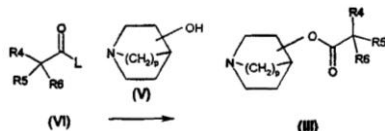


де значення R^1 , R^2 , R^3 , n , m , та A визначені вище.

Сполуки загальної формули (III) можуть бути отримані різними способами. Дані методики проілюстровані наступними схемами та детально розглянуті в експериментальному розділі.

Спосіб с)

Сполуки загальної формули (III) можуть бути синтезовані шляхом переетерифікації сполуки формули (V) за допомогою сполуки формули (VI):



спосіб с

у який значення формул R⁴, R⁵, R⁶ та р визначені вище, та L являє собою групу, що відходить. Наприклад, L може бути атомом хлору, імідазол-1-ильною групою або групою -OR¹⁴, де R¹⁴ являє собою нерозгалужену або розгалужену, заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу або групу -COR¹⁵, де R¹⁵ являє собою -COCR⁴R⁵R⁶. Звичайно L є -OR¹⁴, де R¹⁴ є метилом, етилом або пропілом, або L є імідазол-1-ильною групою.

Проміжні продукти формули (VI) можуть бути отримані у відповідності зі стандартними описаними в літературі способами, наприклад, [у патенті FR 2012964].

Спосіб d)

Сполуки формули (III), де R⁶ є гідроксигрупою, та значення р, R⁴ та R⁵ описані вище, можуть бути отримані зі складних гліоксалатних ефірів загальної формули (VII) шляхом проведення взаємодії з відповідним реактивом Грин'єра.

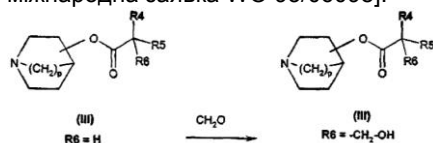


спосіб d

Сполуки загальної формули (VII) можуть бути отримані у відповідності зі стандартними способами, описаними в літературі [міжнародні заявки WO 01/04118 та WO 92/04346].

Спосіб е)

Сполуки формули (III), де R⁶ є групою -CH₂OH, та значення р, R⁴ та R⁵ описані вище, можуть бути також отримані з відповідної сполуки формули (III), де R⁶ є атомом водню, шляхом проведення взаємодії з формальдегідом у лужних умовах. [Organic Syntheses Collective Volumes, VII, 271-274, (1990); міжнародна заявка WO 93/06098].

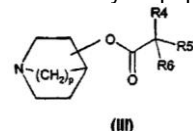


спосіб е

Як буде описано в експериментальному розділі, діастереомери сполук формули (III) можуть бути розділені традиційними способами, наприклад, шляхом колоночної хроматографії або кристалізації.

Наступні сполуки є сполуками загальної формули (III), не описаними раніше:

Сполуки формули (III)



(III)

де значення р, R⁴, R⁵ та R⁶ визначені вище, замісник у азабіциклогрупі знаходиться в положенні 3 або 4, та у випадку його перебування в положенні 3 цей заміщений атом вуглецю має

енантімерно чисту R- або S-конфігурацію, за умови, що якщо R⁴ є 3-тієнільною групою, та R⁵ є циклогексильною групою, R⁶ не є гідроксигрупою.

У азабіциклогрупі замісник переважно знаходиться в положенні 3 та може мати R- або S-конфігурацію. Атом вуглецю, заміщений R⁴, R⁵ та R⁶, може мати R- або S-конфігурацію. Сполука може бути одним ізомером.

Приклади нових сполук формули (III) включають:

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=+19,7° (c=1, CHCl₃));

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=-14,2° (c=1, CHCl₃));

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=+21,1° (c=1, CHCl₃));

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=-23,5° (c=1, CHCl₃));

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцетової кислоти ([α]_D²²=-27,6° (c=1, CHCl₃)).

Зокрема:

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=+19,7° (c=1, CHCl₃));

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=-14,2° (c=1, CHCl₃));

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=+21,1° (c=1, CHCl₃));

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцетової кислоти ([α]_D²²=-23,5° (c=1, CHCl₃)).

Сполуки формули (V) можуть бути:

4-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.1]гептаном, описаним [у міжнародній патентній публікації WO93/15080];

4-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октаном, описаним [у C. A. Grab et al., Helv. Chim. Acta (1958), 41,1184-1190];

(3R)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октаном або (3S)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октаном, описаними [в R. Ringdahl, Acta Pharm Suec. (1979), 16, 281-283], та комерційно доступним від CU Chemie Uetikon GmbH.

Наступні приклади покликані проілюструвати, але не обмежити, описані вище експериментальні методики.

Будова отриманих сполук була підтверджена методами ¹H-ЯМР-спектроскопії та мас-спектроскопії. ЯМР-спектри записували на апаратурі Varian 300Мгц та відображували хімічний зсув в мільйонних частках (δ) відносно тетраметилсилану. Їх чистоту визначали методом ВЕРХ, застосовуючи хроматографію зі зверненою фазою на апаратурі Waters та одержуючи в результаті значення понад 95%. Молекулярні іони одержували методом електроспресвої іонізаційної мас-спектроскопії на апаратурі Hewlett Packard. Значення оптичного обертання одержували на поля-

риметрі PERKIN-ELMER 241 MC.

Спосіб -а-

Приклад 13

Одержання (3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-єноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду

250мг (0,81ммоль) (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-єноїлокси, проміжного продукту І-3, розчиняли в 5мл ацетонітрилу та 7,5мл хлороформу. До цього розчину додавали 0,63мл (4,1ммоль) феноксипропілброміду. Після перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі в атмосфері азоту, розчинники випарювали. Потім додавали ефір та перемішували суміш. Отриману тверду речовину відфільтровували та кілька разів промивали ефіром. Вихід зазначеної в заголовку сполуки склав 0,3г (71%) у вигляді суміші діастереомерів; т. топ.: 157°C. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,70-2,05 (м, 4H), 2,05-2,35 (м, 3H), 2,70-2,83 (м, 1H), 2,90-3,02 (м, 1H), 3,25-3,60 (м, 7H), 3,82-3,97 (м, 1H), 3,97-4,10 (м, 2H), 5,05-5,25 (м, 3H), 5,70-5,90 (м, 1H), 6,50 (д, 1H, OH), 6,90-7,05 (м, 4H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,45(м, 1H).

МС: [M-Br]⁺: 442.

Спосіб -b-

Приклад 35

Одержання (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(нафтален-1-ілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетату

20мг (0,06ммоль) (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру (2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти (проміжний продукт І-15а), розчиняли в 1мл ДМСО. До даного розчину додавали 66мг (0,30ммоль) 3-(нафтален-1-ілокси)пропілхлориду. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш очищали методом твердофазної екстракції за допомогою катіонообмінного картриджа Mega Bond Elut, попе-

редньо кондиційованого при pH=7,5 з 0,1M NaH₂PO₄ буферним розчином. Реакційну суміш наносили на картридж та потім промивали спочатку 2мл ДМСО, а потім тричі 5мл CH₃CN, відмиваючи від усіх вихідних речовин. Похідне амонію елюювали 5мл 0,03M розчину ТФУ в CH₃CN: CHCl₃ (2:1). Цей розчин нейтралізували додаванням 300мг полі(4-вінілпіридину), відфільтровували й випарювали насухо. Вихід зазначеної в заголовку сполуки склав 10мг (26%). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,80-2,10 (м, 4H), 2,20-2,37 (м, 3H), 2,75-2,92 (м, 1H), 3,20-3,65 (м, 7H), 3,90-4,05 (м, 1H), 4,15-4,30 (м, 2H), 5,15-5,22 (м, 1H), 6,24 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 5H), 7,85-7,95 (м, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H).

МС: [M-CF₃COO]⁺: 520.

Просторові конфігурації сполук загальної формули (III) були виведені на основі конфігурацій відповідних їм кислот. Вони були визначені або при порівнянні отриманих значень [α] зі значеннями, описаними в літературі, або з застосуванням методу кругового дихроїзму (КД).

Тому що крива КД для (2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти відома (A. Tambute and A. Collet, Bulletin de la Societe Chimique de France, 1984, №1-2, pages II77-II82) та всі досліджувані кислоти структурно дуже подібні з (2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтовою кислотою, можна припустити, що відносно розташування арильного, циклоалкільного, карбоксильного та гідроксильного замісників може бути визначене на основі порівняння відповідних їм значень Δε. Отримані конфігурації були відображені як R- або S-у відповідності із системою Cahn-Ingol-Prelog (дивися таблицю 1).

Криві спектрів КД були записані в 1мм кюветах при 25°C на спектрофотометрі Jasco-720 (Software J-700) у 0,43мМ розчинах зразків у MeOH.

Таблиця 1

Сполука	[α] ²² _D	Круговий дихроїзм		Конфігурація
		λ (нм)	Δε (M ⁻¹ cm ⁻¹)	
(+)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтова кислота	+23,1° (c=1,4, EtOH)	224	+12,1	S ^a
(-)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтова кислота	-23,6° (c=1,4, EtOH)	224	-1,7	R
(-)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтова кислота	-1,52° (c=3, EtOH)	224	-8,93	R ^o
(+)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтова кислота ^{c,1}	+6,63° (c=1, EtOH)	233	+4,18	R
(-)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтова кислота ^{c,2}	-6,44° (c=1, EtOH)	233	-4,19	S
(-)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтова кислота	-15,1° (c=1, EtOH)	235	-5,40	S
(+)-2-циклопентил-2-фур-2-іл-2-гідроксіоцтова кислота ^{c,3}	+31,95° (c=1, EtOH)	230	+7,64	S
(-)-2-циклопентил-2-фур-2-іл-2-гідроксіоцтова кислота	-32,10° (c=1, EtOH)	230	-7,44	R
(+)-2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідроксіоцтова кислота	+40,9° (c=1, EtOH)	230	+10,9	S
(-)-2-циклогексил-2-фур-2-іл-2-гідроксіоцтова кислота	-39,7° (c=1, EtOH)	230	-10,8	R

^aA. Tambute et A. Collet; Bulletin de la Societe Chimique de France, (1984), №1-2, II-77-II-82: установлена S-конфігурація: [α]²⁴_D=+25,2° (c=1,4, EtOH), Δε=+12,9 M⁻¹cm⁻¹ (λ=225нм)

^bM Mitsuya et al.; Bioorg. Med. Chem., (1999), Vol.7, 2555-2567: установлена R-конфігурація [α]²⁰_D=-1,9° (c=3, MeOH)

^cE. Atkinson et al., J. Med. Chem., (1977), Vol.20, №12, 1612-1617. Дано значення для [α] (конфігурація не встановлена); c,1 та c,2: +51,3° та -51,0° (обертання спостерігалось при 350нм) (c=2-5%, MeOH))

Спосіб -с-

Похідні метилового ефіру загальної формули (VI) одержували стандартними способами, описаними в літературі, або за методикам, описаним у прикладах: проміжні продукти І-9, І-10, І-11, І-12, І-13.

Проміжний продукт І-1

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпентанової кислоти

2,7г метилового ефіру 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпентанової кислоти (проміжний продукт І-9) (0,011ммоль) розчиняли в 70мл толуолу. До цього розчину додавали 1,63г (0,0128ммоль) (3R)-3-

гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октану та 0,18г (0,0045моль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником, постійно видаляючи дистилат шляхом заміщення його, у разі потреби, свіжим толуолом, протягом 1 години. Охолоджену суміш екстрагували 1н соляною кислотою, водяний шар промивали ефіром, підлугувували додаванням K_2CO_3 та екстрагували $CHCl_3$. Органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом магнію й випарювали. Вихід зазначеної в заголовку сполуки склав 2,85г (76%) у вигляді суміші діастереомерів, структура підтверджена методом 1H -ЯМР. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,80-0,95 (м, 3H), 1,20-1,40 (м, 6H), 1,40-1,90 (м, 4H), 1,95-2,25 (м, 3H), 2,50-2,95 (м, 5H), 3,10-3,30 (м, 1H), 4,4 (шир.с, 1H, OH), 4,82-4,94 (м, 1H), 6,94-7,02 (м, 1H), 7,06-7,14 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 338.

(Сполука також отримана методом d)

Проміжний продукт I-2

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2,3-дифенілпропіонової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-1, але з метилового ефіру 2,3-дифенілпропіонової кислоти. Вихід зазначеної в заголовку сполуки склав 1,71 (61,5%) у вигляді суміші діастереомерів. 1H -ЯМР ($DMCO$): δ 1,05-1,20 (м, 1H), 1,30-1,60 (м, 3H), 1,65-1,75 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,30-2,70 (м, 4H), 2,85-3,10 (м, 2H), 3,20-3,40 (м, 1H), 3,95-4,10 (м, 1H), 4,50-4,65 (м, 1H), 7,10-7,45 (м, 10H).

МС: $[M+1]^+$: 336.

(Метилловий ефір 2,3-дифенілпропіонової кислоти може бути отриманий з комерційно доступної 2,3-дифенілпропіонової кислоти).

Проміжний продукт I-3

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-гідрокси-2-тіен-2-ілпент-4-енової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-1, але з метилового ефіру 2-гідрокси-2-тіен-2-ілпент-4-енової кислоти (проміжний продукт I-10). Вихід зазначеної в заголовку сполуки склав 1,76г (63,1%) у вигляді суміші діастереомерів. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,25-1,80 (м, 4H), 1,80-2,10 (м, 1H), 2,50-3,05 (м, 7H), 3,10-3,35 (м, 2H), 4,55 (шир.с, 1H, OH), 4,75-4,95 (м, 1H), 5,10-5,30 (м, 2H), 5,70-5,95 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 308.

(Сполука також отримана методом d).

Проміжний продукт I-4

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-1, але з 13,73г (0,057моль) метилового ефіру 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти (проміжний продукт I-11), розчиненої в 350мл толуолу, 8,6г (0,067моль) (3R)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октану та 1,37г (0,0342моль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії). Олію (10,33г) одержували шляхом хроматографічного очищення на силікагелі, елююючи хлороформом/метанолом/аміаком (97:3:0,3). При-

датні фракції поєднували й випаровували з одержанням двох діастереомерів: I-4a та I-4b.

Проміжний продукт I-4a

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти

1,59г олії, що відповідає першому елююемому діастереомеру, розтирали із сумішшю етилового ефіру/ізопропілового ефіру (1:1) з одержанням 0,82г (8,6%, у розрахунку на один ізомер) твердої речовини, структура якої була підтверджена методом 1H -ЯМР, у вигляді чистого діастереомера. $[\alpha]^{22}_D = +21,1^\circ$ ($c=1$, $CHCl_3$)).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,10-1,45 (м, 8H), 1,45-1,60 (м, 2H), 1,60-1,85 (м, 4H), 1,94-2,02 (м, 1H), 2,26-2,38 (м, 1H), 2,70-2,92 (м, 5H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,78 (шир.с, 1H, OH), 4,90 (м, 1H), 6,30-6,40 (м, 2H), 7,40 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 334.

Проміжний продукт I-4a піддавали гідролізу ($EtOH/NaOH$ 2н, 2 години при кімнатній температурі, 1 година при $60^\circ C$) з одержанням (+)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти: $[\alpha]^{22}_D = +40,9^\circ$ ($c=1$, $EtOH$)). Була встановлена S-конфігурація (дивися таблицю 1)

Проміжний продукт I-4b

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти

1,12г олії, що відповідає другому елююемому діастереомеру, розтирали із сумішшю етилового ефіру/ізопропілового ефіру (1:1) з одержанням 0,57г (6%, у розрахунку на один ізомер) твердої речовини, структура якої була підтверджена методом 1H -ЯМР, у вигляді чистого діастереомеру. $[\alpha]^{22}_D = -23,5^\circ$ ($c=1$, $CHCl_3$)).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,10-1,50 (м, 8H), 1,50-1,90 (м, 6H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,46-2,58 (м, 1H), 2,68-2,94 (м, 4H), 3,12-3,22 (м, 1H), 3,77 (шир.с, 1H, OH), 4,90 (м, 1H), 6,40 (м, 2H), 7,42 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 334.

Проміжний продукт I-4b піддавали гідролізу ($EtOH/NaOH$ 2н, 2 години при кімнатній температурі, 1 година при $60^\circ C$) з одержанням (-)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти: $[\alpha]^{22}_D = -39,7^\circ$ ($c=1$, $EtOH$)).

Була встановлена R-конфігурація (дивися таблицю 1).

Проміжний продукт I-5

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-1, але з 13,5г (0,0576моль) метилового ефіру 2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти (комерційно доступної), розчиненої в 350мл толуолу, 8,0г (0,063моль) (3R)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октану та 0,91г (0,023моль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії). Вихід зазначеної в заголовку сполуки склав 13,1г (69%) у вигляді суміші діастереомерів в олії, структура підтверджена методом 1H -ЯМР. Після декількох процедур кристалізації розділяли два діастереомери I-5a та I-5b.

Проміжний продукт I-5a

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іловий ефір (2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

У результаті декількох обробок суміші діастереомерів у вигляді олії різними сумішами діетилового ефіру/гексану та діізопропілового ефіру/гексану (при охолодженні до -60°C) одержували 4,3г білої твердої речовини, ідентифікованої методом ^1H -ЯМР як збагачений діастереомер I-5a. Дану речовину двічі перекристалізовували з діетилового ефіру/гексану (при охолодженні до 0°C) з одержанням 2г (21%) чистого діастереомеру. $[\alpha]_D^{22} = -10,8^{\circ}$ ($c=1, \text{CHCl}_3$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,25-1,80 (м, 11H), 1,80-1,95 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,40-2,50 (м, 1H), 2,62-3,05 (м, 5H), 3,05-3,18 (м, 1H), 3,80 (с, 1H, OH), 4,85-4,90 (м, 1H), 7,22-7,42 (м, 3H), 7,60-7,75 (м, 2H).

Проміжний продукт I-5a піддавали гідролізу (EtOH/NaOH 2н, 2 години при кімнатній температурі, 2 години при 60°C) з одержанням (-)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти у вигляді чистого енантіомеру: $[\alpha]_D^{20} = -1,52^{\circ}$ ($c=3, \text{MeOH}$). Для цього значення була встановлена R-конфігурація, за умови, що в літературі [M. Mitsuya et al., Bioorg. Med. Chem., (1999), 7, 2555-2567] R-енантіомер був описаний значенням $[\alpha]_D^{20} = -1,9^{\circ}$ ($c=3, \text{MeOH}$). (Дивися таблицю 1).

Проміжний продукт I-5b

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

Маточний розчини першої твердої речовини I-5a випаровували та обробляли maleїновою кислотою в ізопропанолі/діетиловому ефірі. Після охолодження при $0-5^{\circ}\text{C}$ одержували 7,0г білої твердої речовини, ідентифікованої методом ^1H -ЯМР як maleат суміші, збагаченою сумішшю другого діастереомеру I-5b. Після триразової кристалізації продукту з ацетонітрилу/діетилового ефіру (1:2,2) одержували 2,4г (18,7%, у розрахунку на вільну основу) maleату, збагаченого другим діастереомером I-5b (у пропорції 88:12, як визначено методом ^1H -ЯМР).

Даний maleат, збагачений другим діастереомером I-5b (88:12), обробляли CHCl_3 та розчином K_2CO_3 з одержанням вільної основи.

I-5b (вільна основа): $[\alpha]_D^{22} = +19, 5^{\circ}$ ($c=1, \text{CHCl}_3$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,80 (м, 12H), 1,85-2,0 (м, 1H), 2,60-3,05 (м, 6H), 3,20-3,35 (м, 1H), 3,80 (с, 1H, OH), 4,75-4,82 (м, 1H), 7,20-7,45 (м, 3H), 7,55-7,75 (м, 2H).

Сигнали, що відповідають діастереомеру I-5a (12%), спостерігалися при 2,05-2,15, 2,40-2,50, 3,05-3,18, 4,85-4,90 м.ч.

Була встановлена S-конфігурація через результати, отримані для проміжного продукту I-5a (дивися таблицю 1).

Проміжний продукт I-6

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ілового ефіру 2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-1, але з 16,2г (0,064моль) метилового ефіру 2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти (проміжний продукт I-12), роз-

чиненої в 400мл толуолу, 9,5г (0,074моль) (3R)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октану та 1,51г (0,038моль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії). Отриману олія (10,97г) очищали хроматографією на силікагелі, елююя хлороформом/метанолом/аміаком (95:5:0,5), з одержанням 8,97г чистого продукту у вигляді суміші діастереомерів, структура підтверджена методом ^1H -ЯМР. Після триразової кристалізації продукту етиловим ефіром одержували 1,68г (15,2%) чистого діастереомеру (проміжний продукт I-6a). Маточні кристалізаційні розчини були насичені іншим діастереомером (проміжний продукт I-6b).

Проміжний продукт I-6a

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іловий ефір (2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

$[\alpha]_D^{22} = -16,5^{\circ}$ ($c=1, \text{CDCl}_3$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,05-1,85 (м, 13H), 1,85-2,0 (м, 1H), 2,0-2,16 (м, 2H), 2,58-2,68 (м, 1H), 2,70-3,0 (м, 4H), 3,14-3,24 (м, 1H), 4,0 (с, 1H, OH), 4,90-5,0 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 350.

Проміжний продукт I-6a піддавали гідролізу (EtOH/NaOH 2н, 2 години при кімнатній температурі, 1 година при 60°C) з одержанням (-)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти: $[\alpha]_D^{22} = -15,1^{\circ}$ ($c=1, \text{EtOH}$)

Була встановлена S-конфігурація (дивися таблицю 1).

Проміжний продукт I-6b

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,05-2,0 (м, 14H), 2,0-2,20 (м, 2H), 2,65-3,02 (м, 5H), 3,24-3,36 (м, 1H), 4,0 (с, 1H, OH), 4,80-4,90 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H).

Сигнали, що відповідають проміжному продукту I-6a (приблизно 25%) спостерігалися при 2,58-2,68, 3,14-3,24 та 4,90-5,0 м.ч.

МС: $[\text{M}+1]^+$: 350.

Була встановлена R-конфігурація через результати, отримані для проміжного продукту I-6a (дивися таблицю 1).

Проміжний продукт I-7

(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

510мг (0,00225моль) (2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти (отриманої шляхом гідролізу проміжного продукту I-15a) розчиняли в 7мл ДМФ. Даний розчин перемішували при кімнатній температурі та декількома порціями додавали 638мг (0,00393моль) 1,1'-карбонілдіімідазолу. Через 4,5 години, реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали до неї 315мг (0,00248моль) (3S)-3-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октану та 83мг (0,0021моль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії). Після перемішування протягом 112 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обробляли водою та тричі екстрагували діетиловим ефіром. Органічні шари поєднували, промивали насиченим сольовим розчином та сушили над безводним су-

льфатом магнію. Розчинник випарювали та залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елююя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 15:1) з одержанням 360мг (47,6%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії, структура підтверджена методом ^1H -ЯМР.

$[\alpha]_D^{22} = -18,16^\circ$ ($c=1, \text{CHCl}_3$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (Той же самий опис, що й для проміжного продукту I-15b).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 336.

Проміжний продукт I-8

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-7, але з розчину 660мг (0,00282моль) (2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти (отриманої шляхом гідролізу проміжного продукту I-16a) у 9мл ДМФ, 548мг (0,00338моль) 1,1'-карбонілдіімідазолу, 394мг (0,0031моль) 4-гідрокси-1-азабіцикло[2.2.2]октану та 104мг (0,00259моль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії). Після перемішування протягом 44 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обробляли водою та тричі екстрагували діетиловим ефіром. Органічні шари поєднували, промивали насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали й очищали залишок колон очною хроматографією на силікагелі, елююя від CHCl_3 до $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 15:1. Вихід склав 300мг (31%) зазначеної в заголовку сполуки.

$[\alpha]_D^{22} = -27,6^\circ$ ($c=1, \text{CHCl}_3$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,0-1,55 (м, 7H), 1,55-1,75 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 1H), 1,85-2,05 (м, 6H), 2,10-2,22 (м, 1H), 2,90-3,10 (м, 6H), 3,60-3,80 (шир.с, 1H, OH), 7,20-7,40 (м, 3H), 7,57-7,67 (м, 2H).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 344.

Проміжний продукт I-9

Одержання метилового ефіру 2-гідрокси-2-тієн-2-ілгептанової кислоти

50мл розчину в ефірі 0,0338моль броміду пентилмагнію, отриманого з 5,1г 1-бромпентану (0,0338моль) та 0,0372моль магнію, додавали до розчину 5г метилового ефіру 2-оксо-2-тієн-2-ілоцтової кислоти, розчиненої в 40мл розчину ефіру/ТГФ (50:50), при -70°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при даній температурі протягом 10 хвилин та потім нагрівали до кімнатної температури. Через 16г реакційну суміш обробляли насиченим розчином хлориду амонію та тричі екстрагували додаванням етилацетату. Органічні фази поєднували, промивали водою та сушили над MgSO_4 . Після видалення розчинника отриману олію очищали по методу колоночної хроматографії (силікагель), використовуючи як елюент суміші гексану/ AcOEt (25:1 до 15:1). Вихід складав 2,7г (38%) чистого продукту, структура якого підтверджена ^1H -ЯМР.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,80-1,0 (м, 3H), 1,10-1,45 (м, 6H), 1,90-2,30 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,05 (с, 1H, OH), 7,0 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,30 (м, 1H).

(Метилловий ефір 2-оксо-2-тієн-2-ілоцтової кислоти одержували з комерційно доступної 2-оксо-2-тієн-2-ілоцтової кислоти у відповідності зі стандартною методикою).

Проміжний продукт I-10

Одержання метилового ефіру 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-енової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-9. Вихід склав 1,92г. 45,3%.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,75-3,0 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,0 (с, 1H, OH), 5,10-5,30 (м, 2H), 5,70-5,90 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 1H).

МС: $[\text{M}]^+$: 212.

Проміжний продукт I-11

Одержання метилового ефіру 2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксіцтової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-9, але з 73мл (0,146моль) 2М розчину хлориду циклогексилмагнію в діетиловому ефірі та 22,51г (0,146моль) метилового ефіру 2-фур-2-ил-2-оксоцтової кислоти (розчиненого в 330мл ТГФ). Отриману олію очищали по методу колоночної хроматографії (силікагель), використовуючи як елюент суміш гексану/ AcOEt 9:1. Після видалення розчинника було отримано 13,73г (39%) чистого продукту, структура якого підтверджена МС та ^1H -ЯМР.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,05-1,75 (м, 6H), 1,75-1,95 (м, 4H), 2,20-2,40 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,95 (с, 1H, OH), 6,30-6,50 (м, 2H), 7,35-7,45 (м, 1H).

МС: $[\text{M}]^+$: 238.

(Метилловий ефір 2-фур-2-ил-2-оксоцтової кислоти одержували з комерційно доступної 2-фур-2-ил-2-оксоцтової кислоти у відповідності зі стандартною методикою).

Проміжний продукт I-12

Одержання метилового ефіру 2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

98,6мл (0,197моль) 2М розчину хлориду циклогексилмагнію в діетиловому ефірі додавали до розчину 27,97 г (0,164моль) метилового ефіру 2-оксо-2-тієн-2-ілоцтової кислоти, розчиненого в 370мл ТГФ, при -78°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при даній температурі протягом 10 хвилин та потім нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину реакційну суміш обробляли насиченим розчином хлориду амонію та тричі екстрагували додаванням етилацетату. Органічні фази поєднували, промивали водою та сушили над MgSO_4 . Після видалення розчинника отриману олію очищали по методу колоночної хроматографії (силікагель), використовуючи як елюент гексану/ AcOEt (90:10). Вихід складав 16,2г (39,5%) чистого продукту, структура якого підтверджена ^1H -ЯМР.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,0-1,55 (м, 6H), 1,55-1,90 (м, 4H), 2,0-2,20 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,0 (с, 1H, OH), 7,0 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H).

МС: $[\text{M}]^+$: 254.

(Проміжний продукт I-12 описаний [в Е. Atkinson et al. J. Med. Chem., (1977), Vol.20, №12, 1612-1617]).

Проміжний продукт I-13

Одержання метилового ефіру 2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

Отримано, як у прикладі I-12. Вихід складав 3,83г (37%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,35-1,75 (м, 8H), 2,70-2,90 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,02 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H).

(Проміжний продукт I-13 описаний [в Е. Atkinson et al. J. Med. Chem., (1977), Vol.20, №12, 1612-1617]).

Спосіб -d-

Проміжний продукт I-14

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти

Хлорид циклопентилмагнію, 0,0472 моль (23,6 мл 2М розчину в ефірі), додавали до розчину 9,4 г (0,0377 моль) (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-фур-2-ил-2-оксооцтової кислоти, розчиненого в 125 мл ТГФ, при -70°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при даній температурі протягом 10 хвилин та потім нагрівали до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш обробляли насиченим розчином хлориду амонію та тричі екстрагували додаванням етилацетату. Органічні фази поєднували, промивали водою та сушили над $MgSO_4$. Після видалення розчинника отриману олію (7,5 г) очищали по методу колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом/метанолом/аміаком 95:5:0,5. Придатні фракції поєднували й упарювали з одержанням двох діастереомерів: I-14a, I-14b.

Проміжний продукт I-14a

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти

1,55 г олії, що відповідає першому елюююмому діастереомеру, розтирали із сумішшю ізопропілового ефіру/петролейного ефіру (1:1) з одержанням 0,24 г (4%, у розрахунку на один ізомер) твердої речовини, структура якої була підтверджена методом 1H -ЯМР, у виді чистого діастереомера; т.пл. 109,6-110,6°C.

$[\alpha]^{22}_D = 19,7^\circ$ (c=1, $CHCl_3$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,22-1,37 (м, 1H), 1,40-1,80 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,74-2,96 (м, 6H), 3,19-3,30 (м, 1H), 3,80 (уш.с, 1H, OH), 4,85-4,89 (м, 1H), 6,34-6,37 (м, 2H), 7,35 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 320.

Проміжний продукт I-14a піддавали гідролізу (EtOH/NaOH 2н, 2 години при кімнатній температурі) з одержанням (+)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти: $[\alpha]^{22}_D = +31,95^\circ$ (c=1, EtOH).

Установлена S конфігурація. (Див. таблицю 1).

Проміжний продукт I-14b

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти

1,10 г твердої речовини, що відповідає другому елюююмому діастереомеру, розтирали із сумішшю ізопропілового ефіру/петролейного ефіру (1:1) з одержанням 0,42 г (7%, у розрахунку на один ізомер) твердої речовини, структура якої була підтверджена методом 1H -ЯМР, у виді чистого діастереомера; т.пл. 119,9-122,1°C.

$[\alpha]^{22}_D = -14,2^\circ$ (c=1, $CHCl_3$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,40-1,90 (м, 12H), 2,07 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 1H), 2,67-2,86 (м, 5H), 3,12-3,24 (м, 1H), 3,80 (уш.с, 1H, OH), 4,87-4,91 (м, 1H), 6,35-6,39 (м, 2H), 7,38 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 320.

Проміжний продукт I-14b піддавали гідролізу

(EtOH/NaOH 2н, 2 години при кімнатній температурі) з одержанням (-)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксіоцтової кислоти:

$[\alpha]^{22}_D = -32,10^\circ$ (c=1, EtOH).

Установлено R-конфігурацію. (Див. таблицю 1). ((3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-фур-2-ил-2-оксооцтової кислоти може бути отриманий, [як описано в WO 01/04118]).

Проміжний продукт I-15

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

Отриманий методом, подібним з описаним для проміжного продукту I-14, але з 20,8 г (0,0784 моль) (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-оксо-2-тієн-2-ілоцтової кислоти та хлориду циклопентилмагнію, 0,08 моль (40 мл 2М розчину в ефірі). Отриману олію (15,64 г) очищали по методу колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом/метанолом/аміаком 97:3:0,5 з одержанням 8,38 г (32%) чистого продукту, суміші діастереомерів: I-15a та I-15b.

Структура підтверджена 1H -ЯМР.

Проміжний продукт I-15a

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

Суміш діастереомерів у виді олії обробляли ізопропіловим ефіром з одержанням твердої речовини, що знову обробляли ізопропіловим ефіром з одержанням 2,2 г чистого діастереомеру (проміжного продукту I-15a, 16,7% у розрахунку на один ізомер).

$[\alpha]^{22}_D = -5,75^\circ$ (c=1, $CHCl_3$); т.пл. 152-157°C.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,40-1,80 (м, 11H), 1,80-2,0 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,52-2,65 (м, 1H), 2,70-2,95 (м, 5H), 3,10-3,22 (м, 1H), 4,07 (с, 1H, OH), 4,85-4,95 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 336.

Проміжний продукт I-15a піддавали гідролізу (EtOH/NaOH 2н, 2 години при кімнатній температурі, 2 години при 60°C) з одержанням (-)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти:

$[\alpha]^{22}_D = -6,44^\circ$ (c=1, EtOH).

Установлено S-конфігурацію. (Див. таблицю 1).

Проміжний продукт I-15b

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти

Маточні розчини першої кристалізації проміжного продукту I-15a упарювали й отриману олію обробляли ізопропіловим ефіром з одержанням твердої речовини, потім знову обробляли ізопропіловим ефіром з одержанням 1,47 г другого діастереомеру проміжного продукту I-15b (11,2% у розрахунку на один ізомер).

$[\alpha]^{22}_D = 22,49^\circ$ (c=1, $CHCl_3$); т.пл. 99-102°C.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,25-1,85 (м, 12H), 2,0 (м, 1H), 2,65-2,95 (м, 6H), 3,22-3,34 (м, 1H), 4,05 (с, 1H, OH), 4,80-4,92 (м, 1H), 6,90-7,0 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 1H).

МС: $[M+1]^+$: 336.

Проміжний продукт I-15b піддавали гідролізу (EtOH/NaOH 2н, 2 години при кімнатній температурі, 2 години при 60°C) з одержанням (+)-2-

циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти:
 $[\alpha]^{22}_D = +6,63^\circ$ (с=1, EtOH).

Установлено R-конфігурацію. (Див. таблицю 1).

(Проміжні продукти I-15a та I-15b також були отримані у відповідності з у таким способом с).

((3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-оксо-2-тієн-2-ілоцтової кислоти може бути отриманий, [як описано в WO 01/04118])

Проміжний продукт I-16

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

Хлорид циклогексилмагнію, 0,127 моль (63,6 мл 2М розчину в ефірі), додавали до розчину 28,7 г (0,111 моль) (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-оксо-2-фенілоцтової кислоти, розчиненого в 350 мл ТГФ, при -70°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при даній температурі протягом 10 хвилин та потім нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину реакційну суміш обробляли насиченим розчином хлориду амонію та двічі екстрагували додаванням етилацетату. Органічні фази поєднували, промивали водою та сушили над MgSO_4 . Після видалення розчинника отриману олію (27,0 г) очищали по методу колоночної хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент хлороформ/метанол 10:1. Вихід склав 18,7 г (49,2%) чистого продукту, суміші діастереомерів: I-16a та I-16b.

Проміжний продукт I-16a

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

16 г суміші діастереомерів у виді олії розчиняли в ізопропанолі й обробляли 5,4 г фумарової кислоти. Після охолодження до $0-5^\circ\text{C}$ одержували 8 г фумарату першого діастереомеру (проміжного продукту I-16a).

Фумарат: МС: $[M]^{+} = 344$.

8 г даної солі перекристалізовували з ізопропанолу з одержанням 5 г більш чистого продукту. Дану сіль обробляли CHCl_3 та розчину K_2CO_3 з одержанням вільної основи проміжного продукту I-16a.

I-16a (вільна основа):

$[\alpha]^{22}_D = -14,9^\circ$ (с=1, CHCl_3).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,0-1,95 (м, 14H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,16-2,32 (м, 1H), 2,38-2,50 (м, 1H), 2,64-2,96 (м, 4H), 3,04-3,16 (м, 1H), 3,70-3,85 (с, 1H, OH), 4,85-4,90 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 3H), 7,60-7,70 (м, 2H).

Проміжний продукт I-16a (вільна основа) піддавали гідролізу (EtOH/NaOH 2н, 7 годин при 60°C) з одержанням (-)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти у виді чистого енантіомеру $[\alpha]^{22}_D = -23,6^\circ$ (с=1,4, EtOH). Дане значення дозволило припустити R-конфігурацію за умови, що в літературі [A. Tambute, A. Collet; Bulletin de la Societe Chimique de France, 1984, №1-2, стор. II-77 - II-82] (2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтова кислота описана з

$[\alpha]^{22}_D = +25,2^\circ$ (с = 1,4, EtOH). (Див. таблицю 1).

Проміжний продукт I-16b

(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти

Маточні розчини фумарату проміжного продукту

I-16a упарювали та залишок розчиняли у воді. Отриманий розчин промивали ефіром, подлужували K_2CO_3 та екстрагували додаванням CHCl_3 . Органічний шар сушили над MgSO_4 та розчинник випарювали. Отриману олію (7,5 г) розчиняли в 50 мл ізопропанолу й обробляли EtOH/HCl (г). Після додавання 75 мл етилового ефіру одержували 3,1 г хлоргідрату другого діастереомеру, проміжного продукту I-16b.

Хлоргідрат: МС: $[M]^{+} = 344$.

Хлоргідрат обробляли CHCl_3 та розчину K_2CO_3 з одержанням вільної основи проміжного продукту I-16b.

I-16b (вільна основа): $[\alpha]^{22}_D = 25,3^\circ$ (с=1, CHCl_3).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,0-1,78 (м, 13H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,92-2,0 (м, 1H), 2,20-2,34 (м, 1H), 2,66-2,96 (м, 5H), 3,20-3,32 (м, 1H), 3,70-3,85 (с, 1H, OH), 4,75-4,85 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 3H), 7,60-7,70 (м, 2H).

Проміжний продукт I-16b (вільна основа) піддавали гідролізу (EtOH/NaOH 2н, 8 годин при 60°C) з одержанням (+)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти у виді чистого енантіомеру $[\alpha]^{22}_D = +23,1^\circ$ (с=1,4, EtOH). Дане значення дозволило припустити S-конфігурацію відповідно до результатів, отриманими для проміжного продукту I-16a. (Див. таблицю 1).

((3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-оксо-2-фенілоцтової кислоти може бути отриманий, [як описано в WO 92/04346]).

Проміжний продукт I-17

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонової кислоти

Отриманий відповідно до того ж способу, що й проміжний продукт I-16 у виді суміші діастереомерів I-17a та I-17b, що розділяли кристалізацією з використанням ефіру/ізопропілового ефіру.

Проміжний продукт I-17a

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонової кислоти, перший отриманий діастереомер

Вихід складав 0,87 г (42,6% у розрахунку на один ізомер), т. пл.: 132°C .

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,30-1,60 (м, 2H), 1,60-1,90 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 2,20-2,35 (м, 1H), 2,50-2,90 (м, 4H), 3,0-3,15 (м, 1H), 3,25 та 3,60 (дд, 2H), 3,70 (уш.с, 1H, OH), 4,70-4,80 (м, 1H), 7,15-7,45 (м, 8H), 7,65-7,75 (м, 2H).

МС: $[M+1]^+ 352$.

((*): Конфігурація не встановлена).

Проміжний продукт I-17b

(3RK)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонової кислоти, другий отриманий діастереомер

Вихід складав 0,23 г (11,2% у розрахунку на один ізомер), т. пл.: 107°C . ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,35 (м, 1H), 1,35-1,55 (м, 2H), 1,55-1,70 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 1H), 2,55-2,90 (м, 5H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,25 та 3,60 (дд, 2H), 3,80 (уш.с, 1H, OH), 4,65-4,80 (м, 1H), 7,20-7,50 (м, 8H), 7,65-7,75 (м, 2H).

МС: $[M+1]^+ 352$.

((*): Конфігурація не встановлена).

Проміжний продукт I-18

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонової кислоти

Отриманий відповідно до того ж способу, що й

проміжний продукт I-15 у виді суміші діастереомерів. Вихід складав 0,81г (54%). Продукт очищали шляхом одержання хлорідрату, одержували 0,57г даної солі (63% у розрахунку на вільну основу). Хлорідрат:

^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,40-1,60 (м, 1H), 1,60-1,95 (м, 3H), 2,05 та 2,10 (м, 1H), 2,75-3,65 (м, 8H), 4,90-5,05 (м, 1H), 6,50 та 6,55 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 6H), 7,40-7,50 (м, 1H), 10,9 (уш.с, 1H, NH^+).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 358.

Проміжний продукт I-19

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-инової кислоти

Отриманий відповідно до того ж способу, що й проміжний продукт I-15 у виді суміші діастереомерів. Вихід складав 1,88г (25,6%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,90 (м, 4H), 1,92 та 1,96 (с, 3H, CH_3), 2,0 та 2,16 (м, 1H), 2,45-2,90 (м, 5H), 3,05-3,20 та 3,15-3,27 (м, 1H), 4,85-4,92 (м, 1H), 6,94-7,0 (м, 1H), 7,24-7,30 (м, 2H), сигнал, що відповідає OH-групі спостерігався між 4,5 та 5,5 у виді широкої смуги. МС: $[\text{M}+1]^+$: 306.

Проміжний продукт I-20

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-енової кислоти

Отриманий відповідно до того ж способу, що й проміжний продукт I-15 у виді суміші діастереомерів. Вихід складав 1,74г (18,8%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,30-1,90 (м, 4H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,60-3,0 (м, 5H), 3,15-3,35 (м, 1H), 3,40-4,70 (широка смуга, 1H, OH), 4,85-4,95 (м, 1H), 5,30-5,40 (м, 1H), 5,60-5,75 (м, 1H), 6,30-6,50 (м, 1H), 6,95-7,05 (1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 294.

Проміжний продукт I-21

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір 2-гідрокси-4-феніл-2-тієн-2-ілмасляної кислоти

Отриманий відповідно до того ж способу, що й проміжний продукт I-15 у виді суміші діастереомерів. Вихід складав 0,29г (2,4%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,25-1,95 (м, 4H), 1,95-2,10 (м, 1H), 2,30-3,0 (м, 9H), 3,10-3,25 (м, 1H), 4,80-4,90 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,05-7,40 (м, 7H).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 372.

Спосіб -е-

Проміжний продукт I-22

Одержання (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонової кислоти

2,40мл 2М розчину діізопропіламіді літію (0,0048моль) (у гептані/ТГФ/етилбензолі) додавали до розчину, що перемішується, 1,5г (0,0045моль) (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-илового ефіру 2,3-дифенілпропіонової кислоти в 30мл ТГФ при -70°C в атмосфері азоту. CH_2O (газ) барботували через реакційну суміш за допомогою постійного потоку сухого азоту протягом 10 хвилин при -70°C та потім у той час як суміш нагрівалася до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (100мл) та отриману суміш двічі екстрагували додаванням 100мл етилацетату. Органічні шари поєднували, сушили над MgSO_4 та упарювали з одержанням 1,9г олії. Ці 1,9г поєднували з 3,28г попереднього препарату й отриманий продукт (5,18г) очищали

по методу хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом/метанолом/аміаком від 97,5:2,5:0,25 до 90:10:1. Придатні фракції поєднували й упарювали з одержанням двох діастереомерів:

Проміжні продукти I-22a та I-22b

Проміжний продукт I-22a:

(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонової кислоти

1,25г твердої речовини, що відповідає першому елюююмому діастереомеру, розтирали з ізопропіловим ефіром з одержанням 0,95г (42%, у розрахунку на один ізомер) білої твердої речовини, структура якої була підтверджена методом ^1H -ЯМР, у виді чистого діастереомера; т.пл. 119°C .

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,35 (м, 1H), 1,40-1,70 (м, 3H), 1,90 (м, 1H), 2,5 (уш.с, OH), 2,60-2,85 (м, 5H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,40-3,50 (дд, 2H), 3,95-4,10 (дд, 2H), 4,85 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,15-7,40 (м, 8H).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 366.

(**): Конфігурація не встановлена).

Проміжний продукт I-22b

(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-иловий ефір (2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонової кислоти

1,84г олії, що відповідає другому елюююмому діастереомеру, очищали по методу колоночної хроматографії (в описаних вище умовах) з одержанням 1,26г твердої речовини, що після розтирання з ізопропіловим ефіром дає 0,95г білої твердої речовини, структура якої була підтверджена методом ^1H -ЯМР, у виді чистого діастереомера (42%, у розрахунку на один ізомер); т. пл. 154°C .

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,35 (м, 1H), 1,50-1,75 (м, 3H), 2,0 (м, 1H), 2,35 (уш.с, OH), 2,50-2,80 (м, 5H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,35-3,50 (дд, 2H), 3,95-4,10 (дд, 2H), 4,85 (м, 1H), 7,0 (м, 2H), 7,15-7,40 (м, 8H).

МС: $[\text{M}+1]^+$: 366.

(**): Конфігурація не встановлена).

Також під об'єм даного винаходу підпадають фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт, щонайменше, одне хінуклідинове похідне загальної формули (I) у сполученні з фармацевтично прийнятним або носієм розріджувачем. Переважно, композиція виготовлена у формі, що підходить для перорального введення.

Фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі, що змішують з активною сполукою або сполуками для приготування композиції по даному винаходу, добре відомі як такі, та застосування конкретних наповнювачей залежить, крім іншого, від бажаного способу введення композиції.

Композиції по даному винаходу переважно пристосовані для перорального введення. У даному випадку композиція для перорального введення може приймати форму таблеток, таблеток із плівковим покриттям, рідкого препарату для інгаляцій, порошкоподібного препарату для інгаляцій та аерозолі для інгаляцій; кожний з яких містить одну або кілька сполук по даному винаходу; такі препарати можуть бути приготовлені відповідно до методик, добре відомих в даній області.

Розріджувачі, що можуть бути застосовані в приготуванні композицій, містять у собі такі рідкі та тверді розріджувачі, що сумісні з активним інгредієнтом, за бажанням разом з барвниками та коригентами. Таблетки або покриті плівкою таблетки

звичайно можуть містити від 1 до 500мг, переважно, від 5 до 300мг активного інгредієнта. Композиції для інгаляцій можуть містити від 1мкг до 1000мкг, переважно, від 10мкг до 800мкг активного інгредієнта. У терапії людини доза сполуки загальної формули (I) залежить від бажаного ефекту та тривалості лікування; дози для дорослих, як правило, складають від 3мг до 300мг у добу у виді таблеток та від 10мкг до 800мкг у добу у виді композицій для інгаляцій.

Фармакологічна дія

Були отримані наступні результати по зв'язуванню з мускариновими рецепторами людини й у тесті на бронхоспазм у морських свинок.

Дослідження мускаринових рецепторів людини

Зв'язування [³H]-NMS з людськими мускариновими рецепторами проводили відповідно до Waelbroek et al. (1990), Mol. Pharmacol., 38:267-273. Дослідження проводили при 25°C. Застосовували препарати мембран стабільно трансфікованих клітин K1 яєчника китайського хом'ячка (CHO), що експресують гени людських мускаринових рецепторів M3.

Для визначення IC₅₀ препарати мембран суспендували в DPBS до кінцевої концентрації 89мкг/мл для підтипу M3. Суспензію мембран інкубували з міченою тритієм сполукою протягом 60хв. Після інкубації мембранну фракцію відокремлювали фільтруванням та визначали зв'язану радіоактивність. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою додавання 10⁻⁴M атропіну. Для побудови індивідуальних кривих заміщення досліджували, щонайменше, шість концентрацій у двох повторах.

Результати авторів показують, що сполуки по даному винаходу мають високу афінність стосовно мускаринових рецепторів M3, переважно, людських мускаринових рецепторів. Рівні афінності вимірювали в дослідженнях in vitro, як описано вище, при 100нМ та 10нМ. Переважні сполуки по даному винаході інгібують зв'язування [³H]-NMS, щонайменше, на 35% при 10нМ та, щонайменше, на 65% при 100нМ (таблиця 2).

Таблиця 2

№ сполуки	% інгібування концентрація: 1,00E-07M	% інгібування концентрація: 1,00E-08M
Атропін	88,3	69,75
Іпратропія бромід	93,75	67,25
13	76	36
14	76,5	39,0
16	74,2	36,3
22	81,5	72
23	75,6	63,3
24	78	56,6
25	76,1	62,6
26	75,6	63,8
28	78,3	60,6
29	79,0	53,8
31	74,3	54,3
32	73,9	44,5
33	72,8	46,7
34	85,3	68,3
36	84,2	42,0
37	88,1	72,6
38	86,3	57,7

40	86,9	72,7
43	83,4	58,7
44	84,6	44,6
46	87,1	57,6
53	81,5	58
54	72,5	44,1
56	77,3	53,8
57	77,4	47,1
61	75,1	39,9
64	78,6	64,5
65	79,8	66,0
67	75,1	52,5
69	70,8	43,9
70	71,2	50,0
80	72,4	55,8
81	70,1	45,4
82	70,6	55,3
83	72,7	60,3
84	68,3	41,0
86	68,2	37,2
88	65,5	35,7
89	68,5	51,3
92	69,4	49,2

Тест на бронхоспазм у морських свинок

Дослідження проводили відповідно до [H. Konzett and F. Rossler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74]. Водні розчини підлягаючих тестуванню агентів розпорошували та інгалювали анестезованим самцям морських свинок (Dunkin Hartley) зі штучно вентилятованими легеньми. Визначали реакцію бронхів на внутрішньовенне стимулювання ацетилхоліном до та після введення лікарського засобу та різницю в несприйнятливості легень по декільком тимчасовим точкам виражали у відсотках від інгібування бронхоспазму.

Сполуки по даному винаходу інгібували бронхоспастичну відповідь на ацетилхолін з високою ефективністю та великою тривалістю дії.

З приведених вище результатів фахівцю в даній області цілком зрозуміло, що сполуки по даному винаходу мають відмінну антимускаринову активність (M3) та, таким чином, можуть застосовуватися для лікування захворювань, в які втягнутий мускариновий рецептор M3, включаючи респіраторні порушення, такі як хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ), бронхіт, гіперреактивність бронхів, астма, кашель та риніт; урологічні порушення, такі як нетримання сечі, полакіурія, нейрогенний або нестабільний сечовий міхур, цистоспазм або хронічний цистит; порушення шлунково-кишкового тракту, такі як синдром роздратованої товстої кишки, спастичний коліт, дивертикуліт та пептична виразка; та порушення серцево-судинної системи, такі як індукована блукаючим нервом синусова брадикардія. Наприклад, сполуки по даному винаходу можуть застосовуватися для лікування респіраторних захворювань, таких як хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний бронхіт, астма та риніт; урологічних захворювань, таких як нетримання сечі та полакіурія при *neuropenia pollakinuria*, нейрогенний сечовий міхур, нічний енурес, нестабільний сечовий міхур, цистоспазм та хронічний цистит; захворювань шлунково-кишкового тракту, таких як синдром роздратованої товстої кишки, спастичний коліт та дивертикуліт.

Даний винахід додатково відноситься до сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної композиції, що містить сполуку формули (i), для застосування в способі терапевтичного лікування організму людини або тварини, зокрема, для лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення.

Даний винахід додатково відноситься до застосування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної композиції, що містить сполуку формули (I), для виробництва лікарського препарату для лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення.

Крім того, сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятні композиції, що містять сполуку формули (I), можуть застосовуватися в способі лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення, причому зазначений спосіб передбачає введення людині або тварині, що потребує такого лікування, ефективної нетоксичної кількості сполуки формули (I) або фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I).

Крім того, сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятні композиції, що містять сполуку формули (I), можуть застосовуватися в сполученні з іншими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні даних захворювань. Наприклад, з р₂-агоністами, стероїдами, протиалергічними лікарськими засобами, інгібіторами фосфодіестерази IV та/або антагоністами лейкотрієну D₄ (LTD₄) для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні респіраторного захворювання.

Даний винахід, таким чином, додатково відноситься до комбінованого продукту, що містить:

(i) сполуку по даному винаходу; та

(ii) іншу сполуку, ефективну в лікуванні респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення для одночасного, роздільного або послідовного застосування.

Сполука (ii), що є ефективною у лікуванні респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення, може являти собою р₂-агоніст, стероїд, протиалергічні ліки, інгібітор фосфодіестерази IV та/або антагоніст лейкотрієну D₄ (LTD₄), коли продукт призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні респіраторного захворювання. Альтернативно, сполука (ii) може представляти собою β₂-агоніст, стероїд, протиалергічний лікарський засіб та/або інгібітор фосфодіестерази IV, коли продукт призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні респіраторного захворювання.

Даний винахід далі буде проілюстровано наступними прикладами. Приклади приведені в ілюстративних цілях та не повинні тлумачитися як обмежуючі.

Приклад 1

(3R)-3-(2,3-Дифенілпропіонілокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у виді суміші діастереомерів відповідно до

способів с та b із проміжного продукту I-2. Вихід кінцевої стадії складав 20мг, 71%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 470.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,50-1,72 (м, 2H), 1,75-1,95 (м, 2H), 1,97-2,15 (м, 3H), 2,95-3,15 (м, 4H), 3,20-3,50 (м, 5H), 3,75-3,85 (м, 1H), 3,95-4,15 (м, 3H), 4,95-5,05 (м, 1H), 6,90-7,0 (м, 4H), 7,15-7,45 (м, 11H).

Приклад 2

(3R)-3-(2,3-Дифенілпропіонілокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-

азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у виді суміші діастереомерів відповідно до способів с та b із проміжного продукту I-2. Вихід кінцевої стадії складав 15мг, 55%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 460.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,50-1,70 (м, 2H), 1,70-2,0 (м, 4H), 2,0-2,15 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,85-3,20 (м, 4H), 3,20-3,45 (м, 5H), 3,70-3,82 (м, 1H), 4,02-4,12 (м, 1H), 4,95-5,02 (м, 1H), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,10-7,45 (м, 11H).

Приклад 3

(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 1)

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами е та b із проміжного продукту I-22a. Вихід кінцевої стадії складав 15мг, 52%. МС [M-CF₃COO]⁺: 490.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,55-1,75 (м, 2H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,21 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,85-2,95 (м, 1H), 3,05-3,45 (м, 8H), 3,75-3,87 (м, 2H), 3,92-4,0 (м, 1H), 5,08 (м, 1H), 5,20-5,23 (т, 1H, OH), 6,82-6,90 (м, 2H), 6,90-6,95 (м, 1H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,05-7,20 (м, 5H), 7,20-7,35 (м, 3H), 7,37-7,42 (м, 1H).

Приклад 4

(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 1)

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами е та b із проміжного продукту I-22a. Вихід кінцевої стадії складав 18мг, 64%. МС [M-CF₃COO]⁺: 470.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,62-1,75 (м, 2H), 1,80-2,05 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,90-3,12 (м, 3H), 3,20-3,55 (м, 8H), 3,80-4,02 (м, 3H), 5,10-5,17 (м, 1H), 5,20-5,25 (т, 1H, OH), 6,82-6,90 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 5H), 7,22-7,40 (м, 8H).

Приклад 5

(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2)

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами е та b із проміжного продукту I-22b. Вихід кінцевої стадії складав 10,1мг, 37,5%. МС [M-CF₃COO]⁺: 490.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,45-1,60 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,80-2,05 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 2H), 2,95-3,10 (м, 1H), 3,10-3,55 (м, 8H), 3,75-3,92 (м, 2H), 4,0-4,12 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 5,25-5,35 (т, 1H, OH), 6,70-6,85 (м, 2H), 6,90-7,20

(м, 7H), 7,20-7,35 (м, 3H), 7,35-7,42 (м, 1H).

Приклад 6

(3R)-3-[(2*)-2-гідроксиметил-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2)

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами е та b із проміжного продукту I-22b. Вихід кінцевої стадії складав 22мг, 76%. МС [M-CF₃COO]⁺: 470.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,50-1,60 (м, 1H), 1,60-1,80 (м, 1H), 1,85-2,05 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,90-3,10 (м, 2H), 3,12-3,55 (м, 9H), 3,78-3,83 (м, 1H), 3,88-3,95 (м, 1H), 4,07-4,12 (м, 1H), 5,15-5,20 (м, 1H), 5,35-5,40 (т, 1H, OH), 6,75-6,80 (м, 2H), 7,0-7,15 (м, 3H), 7,20-7,40 (м, 8H).

Приклад 7

(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід (діастереомер 1)

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами d та a з проміжного продукту I-17a. Вихід кінцевої стадії складав 380мг, 96%.

МС [M-Br]⁺: 486, т.пл.: 103°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,65-1,75 (м, 2H), 1,75-2,02 (м, 2H), 2,02-2,15 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 3,05-3,25 (м, 2H), 3,25-3,55 (м, 7H), 3,78-3,90 (м, 1H), 3,98-4,08 (м, 2H), 5,02-5,10 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,92-7,0 (м, 3H), 7,10-7,22 (м, 5H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,52-7,58 (м, 2H).

Приклад 8

(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(2-феноксietiл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід (діастереомер 1)

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами d та a з проміжного продукту I-17a. Вихід кінцевої стадії складав 320мг, 83%.

МС [M-Br]⁺: 472, т.пл.: 223°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,70-1,80 (м, 2H), 1,80-2,0 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 3,15-3,55 (м, 7H), 3,55-3,70 (м, 2H), 3,85-4,0 (м, 1H), 4,30-4,45 (м, 2H), 5,0-5,10 (м, 1H), 6,10 (с, 1H, OH), 6,90-7,05 (м, 3H), 7,05-7,20 (м, 5H), 7,20-7,40 (м, 5H), 7,45-7,55 (м, 2H).

Приклад 9

(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2)

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту I-17b. Вихід кінцевої стадії складав 7,2мг, 25%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 486.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,40-1,55 (м, 1H), 1,55-1,70 (м, 1H), 1,75-2,0 (м, 2H), 2,11 (м, 3H), 3,10-3,60 (м, 9H), 3,77-3,87 (м, 1H), 4,0-4,1 (м, 2H), 5,0-5,1 (м, 1H), 6,14 (с, 1H, OH), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,15-7,25 (м, 5H), 7,25-7,42 (м, 5H), 7,60-7,67 (м, 2H).

Приклад 10

(3R)-3-[(2*)-2-гідрокси-2,3-дифенілпропіонілокси]-1-(2-феноксietiл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат (діастереомер 2)

Зазначена в заголовку сполука була синтезо-

вана у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту I-17b. Вихід кінцевої стадії складав 5,4мг, 19%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 472.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,40-1,55 (м, 1H), 1,55-1,70 (м, 1H), 1,80-2,0 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 3,20-3,60 (м, 7H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,90-4,0 (м, 1H), 4,42 (м, 2H), 5,0-5,1 (м, 1H), 6,15 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 3H), 7,10-7,22 (м, 5H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,57-7,65 (м, 2H).

Приклад 11

(3R)-3-(2-гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у виді діастереомерів у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту I-18. Вихід кінцевої стадії складав 15мг, 52%. МС [M-CF₃COO]⁺: 492.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,45-1,70 (м, 1H), 1,75-2,0 (м, 3H), 2,0-2,30 (м, 3H), 3,0-3,17 (м, 1H), 3,17-3,57 (м, 8H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,97-4,10 (м, 2H), 5,02-5,05 (м, 1H), 6,52-6,60 (д, 1H, OH), 6,90-7,04 (м, 4H), 7,14-7,28 (м, 6H), 7,28-7,38 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H).

Приклад 12

(3R)-3-(2-Гідрокси-3-феніл-2-тієн-2-ілпропіонілокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у виді діастереомерів у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту I-18. Вихід кінцевої стадії складав 21мг, 74%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 482.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,45-1,70 (м, 1H), 1,75-2,05 (м, 5H), 2,05-2,3 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 2H), 2,90-3,10 (м, 1H), 3,10-3,52 (м, 8H), 3,75-3,82 (м, 1H), 5,0-5,07 (м, 1H), 6,52-6,57 (д, 1H, OH), 6,92-7,05 (м, 3H), 7,10-7,27 (м, 6H), 7,37-7,47 (м, 2H).

Приклад 13

(3R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами c та a з проміжного продукту I-3. Вихід кінцевої стадії складав 300мг, 71%.

МС [M-Br]⁺: 442, т. пл.: 157°C, (описано в експериментальному розділі, спосіб а).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,70-2,05 (м, 4H), 2,05-2,35 (м, 3H), 2,70-2,83 (м, 1H), 2,90-3,02 (м, 1H), 3,25-3,60 (м, 7H), 3,82-3,97 (м, 1H), 3,97-4,10 (м, 2H), 5,05-5,25 (м, 3H), 5,70-5,90 (м, 1H), 6,50 (д, 1H, OH), 6,90-7,05 (м, 4H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,45 (м, 1H).

Приклад 14

(3R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами c та b із проміжного продукту I-3. Вихід кінцевої стадії складав 10мг, 39,3%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 432.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,65-2,18 (м, 6H), 2,18-2,30 (м, 1H), 2,70-3,05 (м, 4H), 3,10-3,55 (м, 4H),

3,55-3,68 (м, 1Н), 3,78-3,92 (м, 2Н), 4,0-4,1 (м, 1Н), 5,0-5,20 (м, 3Н), 5,70-5,85 (м, 1Н), 6,48-6,52 (д, 1Н, ОН), 6,90-7,02 (м, 3Н), 7,10-7,20 (м, 1Н), 7,35-7,42 (м, 1Н), 7,42-7,50 (м, 1Н).

Приклад 15

(3R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїлокси)-1-(2-феноксietiл)-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами с та а з проміжного продукту І-3. Вихід кінцевої стадії складав 270мг, 66%.

МС [M-Br]⁺: 428, т.пл.: 82°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,72-2,10 (м, 4Н), 2,20-2,35 (м, 1Н), 2,70-2,85 (м, 1Н), 2,90-3,05 (м, 1Н), 3,25-3,85 (м, 7Н), 3,92-4,12 (м, 1Н), 4,35-4,45 (м, 2Н), 4,95-5,20 (м, 3Н), 5,70-5,90 (м, 1Н), 6,50 (с, 1Н, ОН), 6,90-7,05 (м, 4Н), 7,10-7,18 (м, 1Н), 7,25-7,45 (м, 3Н).

Приклад 16

(3R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілгептаноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами с та b із проміжного продукту І-1. Вихід кінцевої стадії складав 16,2мг, 57%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 472.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,80-0,90 (м, 3Н), 1,15-1,40 (м, 6Н), 1,65-2,30 (м, 9Н), 3,20-3,60 (м, 5Н), 3,85-3,95 (м, 1Н), 3,95-4,10 (м, 2Н), 5,05-5,17 (м, 1Н), 6,30-6,35 (д, 1Н, ОН), 6,90-7,05 (м, 4Н), 7,10-7,17 (м, 1Н), 7,25-7,35 (м, 2Н), 7,42-7,48 (м, 1Н).

Приклад 17

(3R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілгептаноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами с та b із проміжного продукту І-1. Вихід кінцевої стадії складав 6,8мг, 12%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 462.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,80-0,90 (м, 3Н), 1,15-1,40 (м, 6Н), 1,65-2,30 (м, 9Н), 2,80-2,85 (м, 2Н), 3,10-3,55 (м, 7Н), 3,75-3,90 (м, 1Н), 5,10 (м, 1Н), 6,30-6,32 (д, 1Н, ОН), 6,90-6,95 (м, 1Н), 6,95-7,02 (м, 2Н), 7,09-7,13 (м, 1Н), 7,37-7,39 (м, 1Н), 7,40-7,45 (м, 1Н).

Приклад 18

(R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-иноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту І-19. Вихід кінцевої стадії складав 6,4мг, 12%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 440.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,60-2,05 (м, 7Н), 2,05-2,20 (м, 2Н), 2,20-2,35 (м, 1Н), 3,10-3,60 (м, 7Н), 3,82-3,97 (м, 1Н), 3,97-4,10 (м, 2Н), 5,13 (м, 1Н), 6,90-7,06 (м, 4Н), 7,20-7,38 (м, 4Н), 7,50-7,56 (м, 1Н).

Приклад 19

(3R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілпент-3-иноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту І-19. Вихід кінцевої стадії складав 2,4мг, 4,3%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 430.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,60-2,10 (м, 9Н), 2,20-2,35 (м, 1Н), 2,75-2,90 (м, 2Н), 3,10-3,70 (м, 7Н), 3,75-3,95 (м, 1Н), 5,12 (м, 1Н), 6,91-7,04 (м, 3Н), 7,19-7,42 (м, 3Н), 7,48-7,55 (м, 1Н).

Приклад 20

(3R)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту І-20. Вихід кінцевої стадії складав 9,6мг, 16%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 428.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,60-2,05 (м, 4Н), 2,05-2,20 (м, 2Н), 2,20-2,38 (м, 1Н), 3,15-3,60 (м, 7Н), 3,82-3,95 (м, 1Н), 3,98-4,10 (м, 2Н), 5,10-5,20 (м, 1Н), 5,25-5,35 (м, 1Н), 5,45-5,55 (м, 1Н), 6,45-6,55 (м, 1Н), 6,75-6,82 (д, 1Н, ОН), 6,92-6,96 (м, 3Н), 6,98-7,03 (м, 1Н), 7,13-7,15 (м, 1Н), 7,28-7,34 (м, 1Н), 7,48-7,52 (м, 1Н).

Приклад 21

(3R)-3-(2-Гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-еноїлокси)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була отримана у виді діастереомерів у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту І-20. Вихід кінцевої стадії складав 5,8мг, 10%. МС [M-CF₃COO]⁺: 418.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,60-2,20 (м, 6Н), 2,20-2,35 (м, 1Н), 2,79-2,84 (м, 2Н), 3,10-3,55 (м, 7Н), 3,80-3,90 (м, 1Н), 5,10-5,20 (м, 1Н), 5,25-5,35 (м, 1Н), 5,45-5,55 (м, 1Н), 6,45-6,55 (м, 1Н), 6,75-6,78 (д, 1Н, ОН), 6,92-6,95 (м, 1Н), 6,95-7,05 (м, 2Н), 7,10-7,15 (м, 1Н), 7,35-7,42 (м, 1Н), 7,45-7,52 (м, 1Н).

Приклад 22

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами d та а з проміжного продукту І-15а. Вихід кінцевої стадії складав 230мг, 85%.

МС [M-Br]⁺: 470, т.пл.: 171°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,27-1,67 (м, 8Н), 1,8-2,05 (м, 4Н), 2,05-2,20 (м, 2Н), 2,25-2,35 (м, 1Н), 2,70-2,92 (м, 1Н), 3,20-3,25 (м, 1Н), 3,25-3,60 (м, 6Н), 3,80-3,95 (м, 1Н), 3,95-4,08 (м, 2Н), 5,10-5,20 (м, 1Н), 6,18 (с, 1Н, ОН), 6,87-7,05 (м, 4Н), 7,08-7,20 (м, 1Н), 7,25-7,37 (м, 2Н), 7,40-7,47 (м, 1Н).

Приклад 23

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами d та b із проміжного продукту І-15а. Вихід кінцевої стадії складав 21мг, 75%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 460.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8Н), 1,80-2,10 (м, 6Н), 2,28 (м, 1Н), 2,75-2,85 (м, 3Н), 3,10-

3,55 (м, 7H), 3,80-3,90 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,90-6,95 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H).

Приклад 24

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(2-феноксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Зазначена в заголовку сполука була синтезована у відповідності зі способами с та а з проміжного продукту І-15а. Вихід кінцевої стадії складав 338мг, 92%.

МС [M-Br]⁺: 456; т.пл. 75°С.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,10 (м, 4H), 2,27-2,35 (м, 1H), 2,70-2,90 (м, 1H), 3,30-3,68 (м, 5H), 3,68-3,83 (м, 2H), 3,92-4,10 (м, 1H), 4,32-4,50 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,90-7,05 (м, 4H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,30-7,42 (м, 3H).

Приклад 25

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 17мг, 64%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 440.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,80-2,10 (м, 4H), 2,32 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,20-3,50 (м, 6H), 3,50-3,65 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,20-7,40 (м, 5H), 7,40-7,55 (м, 1H).

Приклад 26

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 20мг, 74%. МС [M-CF₃COO]⁺: 454.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 6H), 2,28 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 1H), 3,10-3,40 (м, 6H), 3,40-3,55 (м, 1H), 3,77-3,87 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,95-7,0 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,20-7,35 (м, 5H), 7,38-7,42 (м, 1H).

Приклад 27

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілаліл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 3мг, 12%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 452.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,60 (м, 8H), 1,80-2,10 (м, 4H), 2,31 (м, 1H), 2,72-2,85 (м, 1H), 3,12-3,22 (м, 1H), 3,22-3,45 (м, 3H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 3,95-4,10 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,35-6,50 (м, 1H), 6,82-6,95 (м, 2H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,25-7,47 (м, 4H), 7,55-7,62 (м, 2H).

Приклад 28

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої ста-

дії складав 15мг, 52%. МС [M-CF₃COO]⁺: 488.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,80-2,05 (м, 4H), 2,05-2,17 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,17-3,27 (м, 1H), 3,27-3,60 (м, 6H), 3,82-3,95 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,92-7,05 (м, 3H), 7,10-7,20 (м, 3H), 7,40-7,55 (м, 1H).

Приклад 29

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(4-оксо-4-тієн-2-ілбутил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 4мг, 14%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 488.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,70-2,05 (м, 6H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,05-3,12 (м, 2H), 3,15-3,60 (м, 7H), 3,80-3,92 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,12-7,18 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 1H), 7,95-8,0 (м, 1H), 8,02-8,07 (м, 1H).

Приклад 30

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 9мг, 29%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 500.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 6H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,05-3,60 (м, 9H), 3,80-3,95 (м, 1H), 5,14 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 3H), 8,02-8,12 (м, 2H).

Приклад 31

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(3-гідроксифенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 14мг, 48%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 486.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,80-2,0 (м, 4H), 2,0-2,20 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,25-3,60 (м, 6H), 3,82-3,92 (м, 1H), 3,94-4,02 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 6,21 (с, 1H, OH), 6,30-6,42 (м, 3H), 6,95-7,10 (м, 2H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,20-7,45 (м, 1H), 9,47 (с, 1H, OH).

Приклад 32

1-(2-Бензилоксіетил)-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 10мг, 35%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 470.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,62 (м, 8H), 1,80-2,07 (м, 4H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 3,0-3,65 (м, 7H), 3,75-4,0 (м, 3H), 4,50 (с, 2H), 5,10-5,17 (м, 1H), 6,21 (с, 1H, OH), 6,95-7,0 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,27-7,45 (м, 6H).

Приклад 33

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-о-толілоксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезо-

вана, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 45%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 484.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,23-1,65 (м, 8H), 1,80-2,05 (м, 4H), 2,05-2,20 (м, 5H), 2,31 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,27-3,60 (м, 6H), 3,85-3,95 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 2H), 5,15 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,83-6,93 (м, 2H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 3H), 7,40-7,46 (м, 1H).

Приклад 34

1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 11мг, 32%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 495.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,20-3,25 (м, 1H), 3,25-3,60 (м, 6H), 3,82-3,95 (м, 1H), 4,05-4,15 (м, 2H), 5,07-5,20 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,40-7,57 (м, 4H).

Приклад 35

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(нафтален-1-ілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 10мг, 26%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 520, (описано в експериментальному розділі, спосіб б).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,80-2,10 (м, 4H), 2,20-2,37 (м, 3H), 2,75-2,92 (м, 1H), 3,20-3,65 (м, 7H), 3,90-4,05 (м, 1H), 4,15-4,30 (м, 2H), 5,15-5,22 (м, 1H), 6,24 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 5H), 7,85-7,95 (м, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H).

Приклад 36

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(метилфеніламіно)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 12мг, 35%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 483.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,02 (м, 6H), 2,28 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 3,09-3,14 (м, 1H), 3,15-3,55 (м, 8H), 3,75-3,87 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,60-6,70 (м, 1H), 6,70-6,77 (м, 2H), 6,92-7,0 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 3H), 7,35-7,45 (м, 1H).

Приклад 37

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 7мг, 22%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 486.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,02 (м, 6H), 2,27 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,07-3,15 (м, 1H), 3,15-3,52 (м, 6H), 3,75-3,87 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,95-7,0 (м, 1H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H), 7,30-7,45 (м, 5H).

Приклад 38

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(4-оксо-4-фенілбутил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 9мг, 26%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 482.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,30-1,67 (м, 8H), 1,72-2,10 (м, 6H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,10-3,60 (м, 9H), 3,85-3,95 (м, 1H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,23 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,40-7,47 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 2H), 7,62-7,72 (м, 1H), 7,95-8,05 (м, 1H).

Приклад 39

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(2,4,6-триметилфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 35%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 512.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,80-2,02 (м, 4H), 2,02-2,25 (м, 11H), 2,32 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,23-3,28 (м, 1H), 3,28-3,62 (м, 6H), 3,65-3,80 (м, 2H), 3,85-3,97 (м, 1H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,82 (с, 2H), 6,97-7,05 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,40-7,47 (м, 1H).

Приклад 40

1-[3-(2-Хлорфенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 36%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 505.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,05-2,25 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,19-3,23 (м, 1H), 3,23-3,62 (м, 6H), 3,85-4,0 (м, 1H), 4,07-4,15 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,92-7,05 (м, 2H), 7,12-7,22 (м, 2H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H).

Приклад 41

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(3-трифторметилфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 33%. МС $[M-CF_3COO]^+$: 538.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,05-2,25 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,20-3,25 (м, 1H), 3,25-3,62 (м, 6H), 3,82-3,97 (м, 1H), 4,05-4,20 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,40-7,47 (м, 1H), 7,50-7,62 (м, 1H).

Приклад 42

1-[3-(Біфеніл-4-ілокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 11мг, 30%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 546.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,77-2,05 (м, 4H), 2,05-2,25 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,75-

2,92 (м, 1H), 3,20-3,23 (м, 1H), 3,23-3,62 (м, 6H), 3,85-3,97 (м, 1H), 4,05-4,15 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,95-7,10 (м, 3H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 3H), 7,55-7,70 (м, 4H).

Приклад 43

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(2,4-дифторфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 10мг, 28%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 506.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,28-3,47 (м, 5H), 3,47-3,60 (м, 1H), 3,82-3,95 (м, 1H), 4,05-4,15 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,95-7,10 (м, 2H), 7,12-7,38 (м, 3H), 7,40-7,45 (м, 1H).

Приклад 44

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(4-метоксифенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 11мг, 32%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 500.

¹H-ЯМР (ДМСО-cl₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,15 (м, 6H), 2,30 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,18-3,25 (м, 1H), 3,25-3,45 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,82-3,92 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,88 (м, 4H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,15-7,16 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 1H).

Приклад 45

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 14мг, 38%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 524.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,65-1,75 (м, 4H), 1,75-2,20 (м, 6H), 2,30 (м, 1H), 2,50-2,70 (м, 4H), 2,75-2,95 (м, 1H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,25-3,45 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,80-3,92 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,60-6,70 (м, 2H), 6,95-7,02 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H).

Приклад 46

1-[3-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 38%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 514.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,15 (м, 6H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,25-3,42 (м, 5H), 3,42-3,60 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 3,92-4,0 (м, 2H), 5,13 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,36-6,40 (м, 1H), 6,64-6,65 (м, 1H), 6,81-6,84 (м, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 1H).

Приклад 47

1-[3-(2-Карбамоїлфенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 36%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 513.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,27-1,65 (м, 8H), 1,80-2,07 (м, 4H), 2,12-2,27 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,25-3,45 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 4,10-4,17 (м, 2H), 5,15 (м, 1H), 6,23 (с, 1H, OH), 6,98-7,16 (м, 4H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,50-7,55 (уш.с, 2H), 7,68-7,72 (м, 1H).

Приклад 48

(3R)-3-[(2S)-2-Циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(3-диметиламінофенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 14мг, 40%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 513.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,70-2,20 (м, 6H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,95 (м, 7H), 3,15-3,65 (м, 7H), 3,80-4,05 (м, 3H), 5,14 (м, 1H), 6,15-6,30 (м, 3H), 6,32-6,36 (м, 1H), 6,95-7,22 (м, 3H), 7,40-7,45 (м, 1H).

Приклад 49

1-[3-(4-Ацетиламінофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначена в заголовку сполука була синтезована, як описано в прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 12мг, 34%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 527.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,75-2,20 (м, 9H), 2,30 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,28-3,45 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,84-3,92 (м, 1H), 3,96-4,02 (м, 2H), 5,13 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,86-6,90 (м, 2H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 9,85 (с, 1H, NH(CO)).

Приклад 50

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(4-метоксикарбонілфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 14мг, 37%. МС [M-CF₃COO]⁺: 528.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,80-2,05 (м, 4H), 2,05-2,25 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,28-3,45 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,82-3,95 (м, 1H), 4,10-4,15 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,95-7,10 (м, 3H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,43-7,45 (м, 1H), 7,92-7,97 (м, 2H).

Приклад 51

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 15мг, 41%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 515.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,27-1,65 (м, 8H), 1,77-2,07 (м, 4H), 2,10-2,27 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,28-3,45 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 4,15-4,25 (м, 2H), 5,15 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,97-7,02 (м, 1H), 7,14-7,18 (м, 3H), 7,42-7,45 (м, 1H), 8,22-8,27 (м, 2H).

Приклад 52

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(4-гідроксиметилфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 23. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 36%. МС [M-CF₃COO]⁺: 500.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,25-1,65 (м, 8H), 1,77-2,05 (м, 4H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,17-3,60 (м, 7H), 3,82-3,95 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 2H), 5,05-5,11 (т, 1H, OH), 5,11-5,20 (м, 1H), 6,22 (с, 1H, OH), 6,86-6,95 (м, 2H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,42-7,44 (м, 1H).

Приклад 53

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами d і а з проміжного продукту I-15b. Вихід кінцевої стадії складав 1,2г (73%). Т. пл.: 181°C.

МС [M-Br]⁺: 470.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30-1,70 (м, 8H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,80-2,05 (м, 2H), 2,05-2,30 (м, 3H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,25-3,62 (м, 7H), 3,87-4,0 (м, 1H), 4,0-4,10 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 4H), 7,15-7,25 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 2H), 7,42-7,45 (м, 1H).

Приклад 54

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами d і а із проміжного продукту I-15b. Вихід кінцевої стадії складав 15мг (54%).

МС [M-CF₃COO]⁺: 460.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,65-1,80 (м, 2H), 1,80-2,10 (м, 4H), 2,21 (м, 1H), 2,77-2,90 (м, 3H), 3,15-3,40 (м, 6H), 3,40-3,55 (м, 1H), 3,80-3,92 (м, 1H), 5,05-5,18 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,92-6,96 (м, 1H), 6,96-7,02 (м, 2H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H).

Приклад 55

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(2-феноксietiл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 54. Вихід кінцевої стадії складав 16мг, 58%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 456.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,75-1,85 (м, 2H), 1,85-2,05 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,40-3,57 (м, 4H), 3,57-3,70 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,97-4,10 (м, 1H), 4,37-4,47 (м, 2H), 5,10-5,18 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,92-7,05 (м, 4H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,38-7,44 (м, 1H).

Приклад 56

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 54. Вихід кінцевої стадії складав 13мг, 50%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 440.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,35-1,65 (м, 8H), 1,65-1,85 (м, 2H), 1,85-2,05 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,85-2,92 (м, 1H), 2,95-3,10 (м, 2H), 3,30-3,50 (м, 6H), 3,50-3,65 (м, 1H), 3,85-4,0 (м, 1H), 5,12-5,20 (м, 1H), 6,21 (с, 1H, OH), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,40-7,47 (м, 1H).

Приклад 57

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 54. Вихід кінцевої стадії складав 14мг, 53%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 454.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,77-2,05 (м, 4H), 2,21 (з, 1H), 2,55-2,65 (м, 2H), 2,75-2,92 (м, 1H), 3,15-3,40 (м, 6H), 3,40-3,55 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 5,06-5,16 (м, 1H), 6,19 (с, 1H, OH), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,12-7,18 (м, 1H), 7,20-7,36 (м, 5H), 7,38-7,46 (м, 1H).

Приклад 58

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілаліл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 54. Вихід кінцевої стадії складав 7мг, 26%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 452.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,24 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,25-3,45 (м, 4H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,72-3,95 (м, 1H), 4,0-4,15 (м, 2H), 5,10-5,17 (м, 1H), 6,19 (с, 1H, OH), 6,40-6,55 (м, 1H), 6,82-6,70 (м, 2H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,30-7,45 (м, 4H), 7,55-7,62 (м, 2H).

Приклад 59

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 54. Вихід кінцевої стадії складав 19мг, 64%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 488.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30-1,65 (м, 8H), 1,65-1,80 (м, 2H), 1,80-2,05 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,20-3,60 (м, 7H), 3,85-3,95 (м, 1H), 3,97-4,07 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 6,20 (с, 1H, OH), 6,90-7,05 (м, 3H), 7,10-7,20 (м, 3H), 7,40-7,47 (м, 1H).

Приклад 60

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами d і b із проміжного продукту I-14a. Вихід кінцевої стадії складав 4мг, 15%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 454.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,45-1,67 (м, 9H), 1,67-

1,80 (м, 1H), 1,80-2,05 (м, 2H), 2,05-2,22 (м, 3H), 2,85-2,95 (м, 1H), 3,20-3,55 (м, 7H), 3,85-3,95 (м, 1H), 4,0-4,10 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,03 (з, 1H), 6,40-6,45 (м, 2H), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,62 (м, 1H).

Приклад 61

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 60. Вихід кінцевої стадії складав 2мг, 7%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 444.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40-1,66 (м, 9H), 1,66-2,10 (м, 5H), 2,17 (м, 1H), 2,78-2,90 (м, 3H), 3,14-3,50 (м, 7H), 3,80-3,90 (м, 1H), 5,10-5,18 (м, 1H), 6,02 (з, 1H), 6,38-6,46 (м, 2H), 6,92-7,02 (м, 2H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,60 (м, 1H).

Приклад 62

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 60. Вихід кінцевої стадії складав 4мг, 17%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 424.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40-2,05 (м, 12H), 2,20 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,20-3,60 (м, 7H), 3,85-3,95 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 6,03 (с, 1H, OH), 6,40-6,45 (м, 2H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,62 (м, 1H).

Приклад 63

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 60. Вихід кінцевої стадії складав 10мг, 36,2%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 438.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,35-2,05 (м, 14H), 2,16 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 2H), 2,75-2,95 (м, 1H), 3,10-3,55 (м, 7H), 3,77-3,92 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,02 (с, 1H, OH), 6,35-6,45 (м, 2H), 7,17-7,40 (м, 5H), 7,60 (м, 1H).

Приклад 64

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами d і b із проміжного продукту I-14b. Вихід кінцевої стадії складав 12мг, 46%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 454.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40-1,60 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,75-2,87 (м, 1H), 3,10-3,60 (м, 7H), 3,85-3,95 (м, 1H), 3,97-4,07 (м, 2H), 5,10-5,17 (м, 1H), 6,04 (з, 1H), 6,40-6,50 (м, 2H), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,60-7,65 (м, 1H).

Приклад 65

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 64. Вихід кінцевої стадії складав 14мг, 55%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 444.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40-1,65 (м, 8H), 1,75-2,10 (м, 6H), 2,27 (м, 1H), 2,70-2,90 (м, 3H), 3,0-3,55 (м, 7H), 3,77-3,82 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,03 (з, 1H), 6,40-6,45 (м, 2H), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,35-7,42 (м, 1H), 7,55-7,65 (м, 1H).

Приклад 66

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 64. Вихід кінцевої стадії складав 15мг, 57%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 424.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30-2,40 (м, 13H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,10-3,75 (м, 7H), 3,85-4,0 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,02 (с, 1H, OH), 6,44 (м, 2H), 7,20-7,40 (м, 5H), 7,63 (м, 1H).

Приклад 67

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 64. Вихід кінцевої стадії складав 10мг, 38%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 438.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40-1,60 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 6H), 2,27 (м, 1H), 2,55-2,60 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 3,04-3,10 (м, 1H), 3,12-3,40 (м, 5H), 3,40-3,52 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 5,10 (м, 1H), 6,02 (с, 1H, OH), 6,40 (м, 2H), 7,20-7,35 (м, 5H), 7,58 (м, 1H).

Приклад 68

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами d і b із проміжного продукту I-16a. Вихід кінцевої стадії складав 28мг, 100%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 478.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,95-1,18 (м, 4H), 1,18-1,65 (м, 5H), 1,70-2,05 (м, 5H), 2,05-2,17 (м, 2H), 2,17-2,30 (м, 2H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,25-3,55 (м, 6H), 3,75-3,90 (м, 1H), 3,95-4,07 (м, 2H), 5,05-5,15 (м, 1H), 5,78 (с, 1H, OH), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,25-7,45 (м, 5H), 7,55-7,65 (м, 2H).

Приклад 69

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 68. Вихід кінцевої стадії складав 22мг, 78%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 468.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,95-1,18 (м, 4H), 1,18-1,65 (м, 5H), 1,70-2,0 (м, 7H), 2,20 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,15-3,50 (м, 6H), 3,70-3,85 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 5,76 (с, 1H, OH), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,20-7,45 (м, 4H), 7,55-7,65 (м, 2H).

Приклад 70

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 68. Вихід кінцевої

стадії складав 14мг, 50%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 448.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,97-1,15 (м, 3H), 1,15-2,05 (м, 11H), 2,15-2,30 (м, 2H), 2,90-3,05 (м, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,30-3,50 (м, 5H), 3,50-3,62 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 5,78 (с, 1H, OH), 7,25-7,45 (м, 8H), 7,58-7,64 (м, 2H).

Приклад 71

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами d і b із проміжного продукту I-16b. Вихід кінцевої стадії складав 18мг, 63%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 478.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,95-1,17 (м, 4H), 1,20-2,0 (м, 10H), 2,02-2,35 (м, 4H), 3,15-3,55 (м, 7H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,97-4,10 (м, 2H), 5,05-5,15 (м, 1H), 5,75 (с, 1H, OH), 6,90-7,02 (м, 3H), 7,25-7,45 (м, 5H), 7,57-7,67 (м, 2H).

Приклад 72

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 71. Вихід кінцевої стадії складав 19мг, 99 66%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 468.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,95-1,17 (м, 4H), 1,20-2,10 (м, 12H), 2,15-2,35 (м, 2H), 2,75-2,97 (м, 2H), 3,10-3,37 (м, 6H), 3,37-3,55 (м, 1H), 3,75-3,87 (м, 1H), 5,05-5,12 (м, 1H), 5,74 (с, 1H, OH), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,22-7,45 (м, 4H), 7,55-7,67 (м, 2H).

Приклад 73

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 71. Вихід кінцевої стадії складав 16мг, 58%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 448.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,98-1,15 (м, 3H), 1,20-2,05 (м, 11H), 2,20-2,35 (м, 2H), 2,90-3,10 (м, 2H), 3,20-3,50 (м, 6H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,80-3,92 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 5,75 (с, 1H, OH), 7,25-7,40 (м, 8H), 7,60-7,65 (м, 1H).

Приклад 74

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту I-4a. Вихід кінцевої стадії складав 3,8мг, 6,2%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 468.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,0-1,50 (м, 7H), 1,50-2,05 (м, 7H), 2,05-2,35 (м, 4H), 3,15-3,65 (м, 7H), 3,82-3,95 (м, 1H), 4,0-4,1 (м, 2H), 5,16 (м, 1H), 5,99 (с, 1H, OH), 6,40-6,45 (м, 2H), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,64 (м, 1H).

Приклад 75

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезо-

вано, як описано в Прикладі 74. Вихід кінцевої стадії складав 3,6мг, 6%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 458.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,0-1,45 (м, 7H), 1,50-2,10 (м, 9H), 2,15-2,30 (м, 2H), 2,75-2,90 (м, 2H), 3,10-3,55 (м, 7H), 3,77-3,92 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 5,98 (с, 1H, OH), 6,36-6,46 (м, 2H), 6,92-7,02 (м, 2H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,62 (м, 1H).

Приклад 76

(3R)-3-[(2S)-2-ціслогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 74. Вихід кінцевої стадії складав 2,4мг, 4,2%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 438.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,0-1,45 (м, 7H), 1,50-2,05 (м, 7H), 2,20-2,35 (м, 2H), 2,92-3,15 (м, 2H), 3,20-3,65 (м, 7H), 3,85-3,95 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 6,0 (с, 1H, OH), 6,37-6,47 (м, 2H), 7,25-7,45 (м, 5H), 7,64 (м, 1H).

Приклад 77

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 74. Вихід кінцевої стадії складав 2,8мг, 4,8%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 452.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,95-1,50 (м, 7H), 1,50-2,10 (м, 9H), 2,15-2,32 (м, 2H), 2,55-2,65 (м, 2H), 3,10-3,60 (м, 7H), 3,77-3,80 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 5,98 (с, 1H, OH), 6,36-6,46 (м, 2H), 7,18-7,40 (м, 5H), 7,62 (м, 1H).

Приклад 78

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту I-4b. Вихід кінцевої стадії складав 3,0мг, 5%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 468.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,0-1,45 (м, 7H), 1,55-1,75 (м, 3H), 1,80-2,05 (м, 4H), 2,05-2,25 (м, 3H), 2,30 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,20-3,60 (м, 6H), 3,85-3,95 (м, 1H), 3,95-4,10 (м, 2H), 5,16 (м, 1H), 5,99 (с, 1H, OH), 6,40-6,50 (м, 2H), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,25-7,38 (м, 2H), 7,64 (м, 1H).

Приклад 79

(3R)-3-(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 78. Вихід кінцевої стадії складав 9,1мг, 33,1%.

МС [M-CF₃COO]⁺: 458.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,95-1,55 (м, 7H), 1,55-2,10 (м, 9H), 2,10-2,40 (м, 2H), 2,75-2,95 (м, 2H), 3,0-3,12 (м, 1H), 3,12-3,70 (м, 6H), 3,80-3,95 (м, 1H), 5,14 (м, 1H), 6,0 (с, 1H, OH), 6,35-6,55 (м, 2H), 6,90-7,10 (м, 2H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H).

Приклад 80

(3R)-3-(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезо-

вано, як описано в Прикладі 78. Вихід кінцевої стадії складав 3,6мг, 6%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 438.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,0-1,45 (м, 7H), 1,55-1,80 (м, 3H), 1,80-2,10 (м, 4H), 2,12-2,28 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,90-3,05 (м, 2H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,25-3,50 (м, 5H), 3,50-3,65 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 6,0 (с, 1H, ВІН), 6,38-6,48 (м, 2H), 7,24-7,40 (м, 5H), 7,65 (м, 1H).

Приклад 81

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-фур-2-ил-2-гідроксиацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 78. Вихід кінцевої стадії складав 5,8мг, 10%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 452.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,0-1,42 (м, 7H), 1,55-1,77 (м, 3H), 1,77-2,05 (м, 6H), 2,18 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 1H), 3,12-3,60 (м, 6H), 3,77-3,90 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 5,98 (с, 1H, ОН), 6,40 (м, 2H), 7,20-7,35 (м, 5H), 7,61 (м, 1H).

Приклад 82

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту I-5a. Вихід кінцевої стадії складав 9,4мг, 15,6%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 464.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,10-1,70 (м, 8H), 1,70-2,02 (м, 4H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,90-2,97 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,25-3,60 (м, 6H), 3,75-3,92 (м, 1H), 3,95-4,10 (м, 2H), 5,10 (м, 1H), 5,86 (с, 1H, ОН), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,20-7,40 (м, 5H), 7,56-7,66 (м, 2H).

Приклад 83

(3R)-3-(2R)-2-цішопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 82. Вихід кінцевої стадії складав 5,0мг, 8,8%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 434.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,12-1,70 (м, 8H), 1,75-2,05 (м, 4H), 2,26 (м, 1H), 2,87-3,05 (м, 3H), 3,15-3,62 (м, 7H), 3,80-3,92 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 5,86 (с, 1H, ОН), 7,24-7,44 (м, 8H), 7,56-7,66 (м, 2H).

Приклад 84

(3R)-3-[(2R)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 82. Вихід кінцевої стадії складав 3,2мг, 5,1%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 480.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,12-1,65 (м, 8H), 1,65-2,0 (м, 6H), 2,21 (м, 1H), 2,85-3,15 (м, 4H), 3,15-3,55 (м, 6H), 3,70-3,85 (м, 1H), 5,06 (м, 1H), 5,83 (с, 1H, ОН), 7,20-7,46 (м, 8H), 7,54-7,64 (м, 2H).

Приклад 85

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезо-

вано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту I-5b. Вихід кінцевої стадії складав 7,8мг, 12,9%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 464.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,15-1,35 (м, 2H), 1,35-2,0 (м, 10H), 2,0-2,30 (м, 3H), 2,95-3,10 (м, 1H), 3,20-3,60 (м, 7H), 3,80-3,95 (м, 1H), 3,97-4,10 (м, 2H), 5,09 (м, 1H), 5,84 (с, 1H, ОН), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,24-7,44 (м, 5H), 7,60-7,70 (м, 2H).

Приклад 86

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 85. Вихід кінцевої стадії складав 5,2мг, 9,2%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 434.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,12-1,32 (м, 2H), 1,32-2,05 (м, 10H), 2,20 (м, 1H), 2,90-3,10 (м, 3H), 3,20-3,62 (м, 7H), 3,82-3,97 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 5,85 (с, 1H, ОН), 7,22-7,45 (м, 8H), 7,60-7,70 (м, 2H).

Приклад 87

(3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 85. Вихід кінцевої стадії складав 4,0мг, 6,4%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 480.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,12-1,32 (м, 2H), 1,32-1,70 (м, 8H), 1,70-2,0 (м, 4H), 2,16 (м, 1H), 2,92-3,05 (м, 3H), 3,15-3,60 (м, 7H), 3,75-3,87 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 5,82 (с, 1H, ОН), 7,20-7,44 (м, 8H), 7,58-7,68 (м, 2H).

Приклад 88

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту I-6a. Вихід кінцевої стадії складав 3,2мг, 5,1%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 484.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,0-1,45 (м, 7H), 1,55-1,80 (м, 3H), 1,80-2,20 (м, 7H), 2,25-2,35 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,28-3,42 (м, 5H), 3,42-3,55 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 4,01-4,05 (м, 2H), 5,17 (м, 1H), 6,16 (с, 1H, ОН), 6,92-7,03 (м, 4H), 7,13-7,15 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,42-7,45 (м, 1H).

Приклад 89

(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 88. Вихід кінцевої стадії складав 3,4мг, 5,8%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 454.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,0-1,45 (м, 7H), 1,55-1,80 (м, 3H), 1,80-2,15 (м, 5H), 2,32 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,20-3,52 (м, 6H), 3,52-3,68 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 6,16 (с, 1H, ОН), 7,0-7,04 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,43-7,46 (м, 1H).

Приклад 90

1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 88. Вихід кінцевої стадії складав 8,4мг, 12,7%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 509.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 1,0-1,45 (м, 7H), 1,55-1,70 (м, 3H), 1,70-2,20 (м, 7H), 2,31 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,25-3,50 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 4,05-4,15 (м, 2H), 5,18 (м, 1H), 6,16 (с, 1H, OH), 7,0-7,03 (м, 1H), 7,13-7,15 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,43-7,46 (м, 3H), 7,50-7,55 (м, 1H).

Приклад 91

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту I-6b (Проміжний продукт I-6b, який застосовують містять приблизно 25% I-6a, див. раніше опис способу с). Вихід кінцевої стадії складав 3,0мг, 4,8%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 484.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 1,0-1,50 (м, 7H), 1,55-2,22 (м, 10H), 2,25-2,35 (м, 1H), 3,20-3,45 (м, 5H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 4,0-4,10 (м, 2H), 5,17 (м, 1H), 6,14 (і 6,16) (с, 1H, OH, суміш діастереомерів приблизно 75:25), 6,93-7,03 (м, 4H), 7,13-7,17 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,42-7,45 (м, 1H).

Приклад 92

(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-фенетил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 91. Вихід кінцевої стадії складав 2,6мг, 4,4%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 454.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 1,50-1,70 (м, 7H), 1,55-2,20 (м, 8H), 2,28 (м, 1H), 2,95-3,10 (м, 2H), 3,20-3,52 (м, 6H), 3,52-3,65 (м, 1H), 3,85-3,97 (м, 1H), 5,15-5,25 (м, 1H), 6,14 (і 6,16), (с, 1H, OH, суміш діастереомерів приблизно 75:25), 6,98-7,04 (м, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,43-7,46 (м, 1H).

Приклад 93

1-[3-(3-ціанофенокси)пропіл]-(3R)-3-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 91. Вихід кінцевої стадії складав 5,0мг, 7,5%. МС $[M-CF_3COO]^+$: 509.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 1,0-1,50 (м, 7H), 1,55-2,05 (м, 7H), 2,05-2,22 (м, 3H), 2,22-2,35 (м, 1H), 3,20-3,50 (м, 6H), 3,45-3,60 (м, 1H), 3,80-3,95 (м, 1H), 4,10-4,15 (м, 2H), 5,17 (м, 1H), 6,14 (і 6,16) (с, 1H, OH, суміш діастереомерів приблизно 75:25), 7,0-7,03 (м, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,43-7,46 (м, 3H), 7,50-7,55 (м, 1H).

Приклад 94

(3R)-3-(2-гідрокси-4-феніл-2-тієн-2-ілбутаноїлокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у вигляді діастереомерів у відповідності із способами d і b із проміжного продукту 1-21. Вихід кінцевої стадії складав 4,8мг, 15, 8%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 506.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 1,75-2,05 (м, 3H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,20-2,35 (м, 2H), 2,37-2,70 (м, 4H), 3,20-3,65 (м, 7H), 3,82-3,95 (м, 1H), 4,0-4,1 (м, 2H), 5,12 (м, 1H), 6,58 (с, 1H, OH), 6,90-7,0 (м, 3H), 7,0-7,08 (м, 1H), 7,14-7,24 (м, 4H), 7,24-7,36 (м, 4H), 7,46-7,52 (м, 1H).

Приклад 95

(3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і a з проміжного продукту I-7. Вихід кінцевої стадії складав 250мг, 87,1%.

МС $[M-Br]^+$: 470.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (той же опис, що й у Прикладі 53).

Приклад 96

(3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту I-7. Вихід кінцевої стадії складав 11,1мг, 40,2%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 460.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (той же опис, що й у Прикладі 54).

Приклад 97

(3S)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетокси]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 96. Вихід кінцевої стадії складав 11,3мг, 41,4%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 454.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (той же опис, що й у Прикладі 57).

Приклад 98

4-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано у відповідності із способами с і b із проміжного продукту 1-8. Вихід складав 9,4мг, 34,6%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 468.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 0,90-1,65 (м, 9H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,18-2,35 (м, 6H), 2,75-2,90 (м, 2H), 3,10-3,25 (м, 2H), 3,45-3,70 (м, 6H), 5,60 (с, 1H, OH), 6,90-6,92 (м, 1H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,20-7,45 (м, 4H), 7,50-7,60 (м, 2H).

Приклад 99

4-[(2R)-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октантрифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку було синтезовано, як описано в Прикладі 98. Вихід кінцевої стадії складав 8,1мг, 29,2%.

МС $[M-CF_3COO]^+$: 478.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 0,90-1,65 (м, 9H), 1,70-1,80 (м, 1H), 2,05-2,20 (м, 3H), 2,20-2,40 (м, 6H), 3,20-3,45 (м, 2H), 3,50-3,75 (м, 6H), 3,95-4,10 (м, 2H), 5,60 (с, 1H, OH), 6,85-7,05 (м, 3H), 7,20-7,45 (м, 5H), 7,50-7,65 (м, 2H).

(**): Конфігурація не встановлена).

Наступні приклади ілюструють фармацевтичні композиції згідно даного винаходу і процедури їх приготування.

Приклад 100 Приготування фармацевтичної композиції: таблетки

Склад:

Сполука згідно даного винаходу	5,0мг
Лактоза	113,6мг
Мікрористалічна целюлоза	28,4мг
Пухкий кремнієвий ангідрид	1,5мг
Стеарат магнію	1,5мг

За допомогою змішувача 15г сполуки згідно даного винаходу змішували з 340,8г лактози і 85,2г мікрористалічної целюлози. Суміш піддавали формувальному пресуванню з використанням роликового преса з одержанням пластівчатоподібного пресованого матеріалу.

Пластівчатоподібний пресований матеріал подрібнювали за допомогою молоткового млина і подрібнений матеріал просівали через сито 20меш. Порцію 4,5г пухкого кремнієвого ангідриду і 4,5г стеарату магнію додавали до просіяного матеріалу і змішували. Змішаний продукт обробляли в таблетувальній машині, обладнаній системою штамп/пробійник 7,5мм у діаметрі, одержуючи в результаті 3000 таблеток, кожна з яких має масу 150мг.

Приклад 101

Приготування фармацевтичної композиції: порошок таблетки

Склад:

Сполука згідно даного винаходу	5,0мг
Лактоза	95,2мг
Кукурудзяний крохмаль	40,8мг
Полівінілпіролідон K25	7,5мг
Стеарат магнію	1,5мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,3мг
Поліетиленгліколь 6000	0,4мг
Діоксид титану	1,1мг
Очищений тальк	0,7мг

Використовуючи машину для гранулювання в псевдозрідженому шарі, 15г сполуки згідно даного винаходу змішували з 285,6г лактози і 122,4г кукурудзяного крохмалю. Окремо, 22,5г полівінілпіролідону розчиняли в 127,5г води, щоб приготувати зв'язувальний розчин. За допомогою машини для гранулювання в псевдозрідженому шарі зв'язувальний розчин розприскували на зазначену суміш з одержанням гранул. До отриманих гранулятів додавали порцію 4,5г стеарату магнію і змішували. Отриману суміш обробляли в таблетувальній машині, обладнаній двояковгнутою системою штамп/пробійник 6,5мм у діаметрі, одержуючи в результаті 3000 таблеток, кожна з яких має масу

150мг.

Окремо покриваючий розчин готували суспендуванням 6,9г гідроксипропілметилцелюлози 2910, 1,2г поліетиленгліколю 6000, 3,3г діоксиду титану і 2,1г очищеного тальку в 72,6г води. Використовуючи High Coated, на 3000 отриманих таблеток наносили покриваючий розчин з одержанням таблеток із плівковим покриттям, кожна з яких має масу 154,5мг.

Приклад 102

Приготування фармацевтичної композиції: рідкий препарат для інгаляцій

Склад:

Сполука згідно даного винаходу	400мкг
Фізіологічний розчин	1мл

Порцію 40мг сполуки згідно даного винаходу розчиняли в 90мл фізіологічного розчину і розчин доводили до загального об'єму 100мл тим же самим фізіологічним розчином, розподіляли порціями по 1мл в ампули ємністю 1мл, а потім стерилізували при 115°C протягом 30 хвилин, щоб одержати рідкий препарат для інгаляцій.

Приклад 103

Приготування фармацевтичної композиції: порошокподібний препарат для інгаляцій

Склад:

Сполука згідно даного винаходу	200мкг
Лактоза	4000мкг

Порцію 20г сполуки згідно даного винаходу однорідно змішували з 400г лактози і порцію 200мг суміші упаковували в порошоквий пульверизатор для індивідуального застосування, щоб одержати порошокподібний препарат для інгаляцій.

Приклад 104

Приготування фармацевтичної композиції: аерозоль для інгаляцій

Склад:

Сполука згідно даного винаходу	200мкг
Зневоднений (абсолютний) етиловий спирт	8400мкг
USP	

1,1,1,2-тетрафторетан (HFC-134A) 46810мкг

Концентрат активного інгредієнта одержували розчиненням 0,0480г сполуки згідно даного винаходу в 2,0160г етилового спирту. Концентрат вводили в придатну для заповнення насадку. Концентрат активного інгредієнта поміщали в аерозольний контейнер, головний простір контейнера продували парами азоту або HFC-134A (інгредієнти, що продуваються не повинні містити більш 1м.д. кисню) і герметично закривали клапаном. Потім 11,2344г пропеленту HFC-134A вводили під тиском у герметично закритий контейнер.