



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97492 (13) C2

(51) МПК

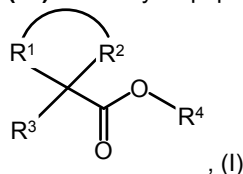
C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ХІНІКЛІДИНОВІ ПОХІДНІ (ГЕТЕРО)АРИЛЦИКЛОПЕПТАНКАРБОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК АНТАГО-  
НІСТИ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

1

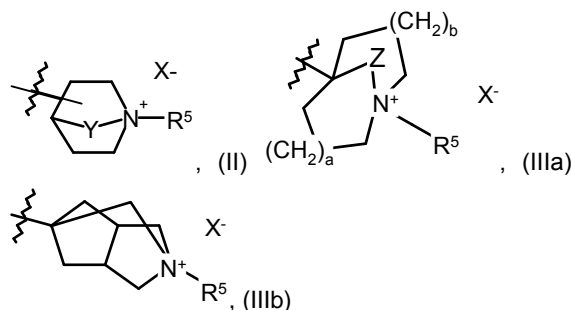
(21) а200903926  
(22) 13.11.2007  
(24) 27.02.2012  
(86) PCT/GB2007/004350, 13.11.2007  
(31) 60/865,667  
(32) 14.11.2006  
(33) US  
(31) 60/869,384  
(32) 11.12.2006  
(33) US  
(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.  
(72) ФОРД РОНАН, GB, МЕТЕР ЕНДРЮ, GB, МЕ-  
ТЕ АНТОНІО, GB  
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE  
(56) R.R.MIKHLINA ET AL: " Synthesis and  
cholinolytic properties of esters of 3-  
hydroxyquinclidine" Pharmaceutical Chemistry  
Journal, vol. 15, no. 8, 1981, pages 5169-572,  
XP002469746, NeKluwer Academic Publishers-  
Consultants Bureau, abstract; example IX.  
WO 2006048225 A, 11.05.2006/  
US 2002169208 A1, 14.11.2002.  
US 2404588 A, 23.07.1946.  
WO 9804517 A, 05.02.1998.  
DATABASE BEILSTEIN [Online], BEILSTEIN  
INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,  
FRANKFURT-MAIN, DE; XP002469597, Database  
accession no. BRN: 1558578 & Boll. Chim. Farm.  
103, 1964, 576-582 abstract.  
(57) 1. Сполука формули (I)



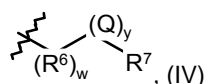
де  
R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом з атомом карбону, до якого вони  
є безпосередньо приєднаними, утворюють 7-  
членне аліфатичне карбоциклічне кільце, котре  
може бути необов'язково заміщеним одним або  
більше замісниками, незалежно вибраними з гру-  
пи: галоген, гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub>  
алкіл), N(C<sub>1-6</sub>алкіл)<sub>2</sub> та C<sub>1-6</sub>алкіл, цей C<sub>1-6</sub>алкіл  
може бути необов'язково заміщеним одним або

2

більше замісниками, незалежно вибраними з гру-  
пи: галоген та гідроксил;  
R<sup>3</sup> - феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце,  
кожне з котрих може бути необов'язково заміще-  
ним одним або більше замісниками, незалежно  
вибраними з групи: галоген, ціано, нітро, SH, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>,  
NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>,  
NR<sup>17</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)R<sup>20</sup>, NR<sup>21</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>,  
NR<sup>23</sup>C(O)NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, OR<sup>26</sup> та C<sub>1-6</sub>алкіл, цей C<sub>1-6</sub>алкіл  
може бути необов'язково заміщеним одним або  
більше замісниками, незалежно вибраними з гру-  
пи: галоген, гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub>  
алкіл) та N(C<sub>1-6</sub>алкіл)<sub>2</sub>;  
R<sup>4</sup> - група формули (II) або (IIIa), або (IIIb);



де  
Y - -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, а заміщення  
на кільці у групі (II) може бути у позиціях 3 або 4;  
a = 1 або 2;  
b = 1 або 2;  
Z - -CH<sub>2</sub>-,  
R<sup>5</sup> - група формули (IV)



де  
w = 0 або 1;  
R<sup>6</sup> - C<sub>1-4</sub>алкілен, необов'язково заміщений одним  
або більше замісниками, незалежно вибраними з  
групи: галоген, гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub>  
алкіл) та N(C<sub>1-6</sub>алкіл)<sub>2</sub>;  
коли w = 0, y = 0; коли w = 1, y = 0 або 1;  
Q - O, S(O)<sub>0-2</sub>, NR<sup>8</sup>, -CONR<sup>8</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-, -NR<sup>8</sup>CO-, -  
NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, -HC=CH- або етинілен;

(13) C2

(11) 97492

(19) UA

$R^7$  - циклічна група  $\text{Cyc}^1$  або  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ , циклічна група  $\text{Cyc}^2$  та  $-\text{OCyc}^2$ ; та  $R^7$  може, крім того, бути гідрогеном, коли  $Q - \text{O}$ ,  $\text{NR}^8$ ,  $-\text{CONR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{HC}=\text{CH}-$  або етинілен;

$\text{Cyc}^1$  та  $\text{Cyc}^2$ , кожний незалежно, - арил, гетероарил, 3-8-членне аліфатичне карбоциклічне кільце або 4-8-членне аліфатичне гетероциклічне кільце, кожне з котрих може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, нітро,  $\text{SH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ ,  $\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ ,  $\text{OR}^{26}$ , феніл та  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, ці феніл або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) та  $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_2$ ;

$R^8$  - гідроген або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл;

$R^9$  та  $R^{18}$ , кожний незалежно, -  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-6}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) та  $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_2$ ; а  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  та  $R^{26}$ , кожний незалежно, - гідроген або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-6}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) та  $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_2$ ; або будь-який з  $R^{10}$  та  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  та  $R^{15}$  або  $R^{24}$  та  $R^{25}$ , разом з атомом нітрогену, до котрого вони є обидва приєднаними, можуть утворювати 4-8-членне аліфатичне гетероциклічне кільце, це гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил та  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-6}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

а  $X$  - фармацевтично прийнятний аніон моно- або полівалентної кислоти.

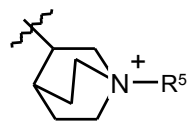
2. Сполука за п. 1, де  $R^3$  - феніл, цей феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ ,  $\text{OCF}_3$  та  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до котрого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють 7-членне циклоалкільне кільце, це циклоалкільне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил та  $\text{C}_{1-4}$ алкіл.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до котрого вони є безпосе-

редньо приєднаними, утворюють 7-членне циклоалкільне кільце, а  $R^3$  - феніл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де  $R^4$  - група формули (IIa)



(IIa).

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  $R^5$  -  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, феніл, нафтил, фураніл, тієніл та фенокси, ці  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, феніл, нафтил, фураніл, тієніл або феноксигрупа можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціано,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ ,  $\text{OCF}_3$  та  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де  $R^5$  представляє  $-\text{C}_{1-4}$ алкілен- $Q-R^7$ ;

де  $Q - \text{O}$ ,  $-\text{CONH}-$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ;

$R^7$  - гідроген,  $\text{Cyc}^1$  або  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, цей  $\text{C}_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, феніл та фенокси, ці феніл та фенокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціано,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси та  $\text{OCF}_3$ ; та

$\text{Cyc}^1$  - феніл, 5-6-членне гетероарильне кільце або 4-8-членне аліфатичне гетероциклічне кільце, кожне з котрих може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ , феніл та  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, ці феніл та  $\text{C}_{1-4}$ алкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де  $R^5$  -  $\text{C}_{1-4}$ алкілен- $Q-\text{Cyc}^1$ ;

де  $Q - -\text{CONH}-$ ; та  $\text{Cyc}^1$  - 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ , феніл та  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, ці феніл та  $\text{C}_{1-4}$ алкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил.

9. Сполука за п. 1, вибрана з групи:

(3R)-1-метил-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)оксі)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,  
 (3R)-1-(3-феноксипропіл)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)оксі)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,  
 (3R)-1-[2-(ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)оксі)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,  
 (3R)-1-(4-флуорбензил)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)оксі)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-бензил-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-[3-(трифлуорметокси)бензил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-(3,4-дифлуорбензил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-[[5-(трифлуорметил)-2-фурил]метил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-(3-метоксибензил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-(2-феноксіетил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(бензилокси)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-[[1-(2-тієніл)циклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-(2-оксо-2-піролідин-1-ілетил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-оксо-2-(піразин-2-іламіно)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-оксо-2-(піридазин-3-іламіно)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-оксо-2-[(2-феноксіетил)аміно]етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(3-флуорфеніл)-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-[(5-метилізоксазол-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-[(6-хлорпіридазин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-[(3-флуорфеніл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(2-нафтил)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,

(3R)-1-[2-(3-метоксифеніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(5-метил-2-тієніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-(2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-[2-[3-(трифлуорметил)феніл]етил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(4-ціанофеніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-[(6-хлорпіразин-2-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[1-(4-хлорфеніл)циклопропіл]метил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-[(5-метилпіразин-2-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-(карбоксиметил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(3-хлорфеніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-аміно-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-оксо-2-[(3-фенілпропіл)аміно]етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х,  
 (3R)-1-[2-(3-хлор-4-метоксифеніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х та  
 (3R)-1-[2-[(3-метилізоксазол-5-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]оксі]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан Х;  
 де Х - фармацевтично прийнятний аніон моно- або полівалентної кислоти.

10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-9 в асоціації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Заявлений винахід стосується заміщених циклоалкілами алкіл-естерів поліциклічних аміноспиртів, способу їх отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять, способу отримання фармацевтичних композицій, їх застосування у терапії та проміжних сполук, застосовуваних у їх отриманні.

Мускаринові рецептори є родиною сполучених з G-білком рецепторів (GPCR), що мають п'ять членів родини M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> та M<sub>5</sub>. З п'яти мускаринових підтипів, три (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> та M<sub>3</sub>), як відомо, впливають на фізіологічні ефекти стосовно тканин легень людини.

Парасимпатичні нерви є головним провідним шляхом для рефлекторного бронхостенозу у ди-

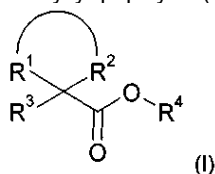
хальних шляхах людини та опосередковують тонус дихальних шляхів вивільненням ацетилхоліну на мускаринові рецептори. Тонус дихальних шляхів є збільшеним у пацієнтів з респіраторними розладами, як-то астма та хронічна обструктивна хвороба легень (COPD), та для цього розроблені антагоністи мускаринових рецепторів для застосування у лікуванні хвороб дихальних шляхів. Антагоністи мускаринових рецепторів, у клінічній практиці часто під назвою антихолінергіки, дуже поширені як терапія першого порядку для осіб з COPD, та їх застосування добре освітлено у літературі (наприклад, Lee et al, Current Opinion in Pharmacology 2001, 1, 223-229).

При застосуванні для лікування респіраторних розладів, антагоністи мускаринових рецепторів звичайно застосовують інгаляцією. Однак, при застосуванні інгаляцією значна частина антагоністу мускаринового рецептору часто поглинається у системну циркуляцію, призводячи до описаної побічної дії, як-то сухість у роті. Додатково, більшість з мускаринових антагоністів мають відносно коротку тривалість дії, що потребує їх застосування кілька разів на добу. Такий багаторазовий на добу режим дозування є не тільки незручним для пацієнта, але також створює значний ризик неадекватного лікування внаслідок порушення пацієнтом, асоційованого з часто повторюваним режимом дозування.

Тому залишається потреба у нових сполуках, що є здатними блокувати мускаринові рецептори. Зокрема, існує потреба у нових мускаринових антагоністах, що мають високу потужність та зменшену системну побічну дію при застосуванні інгаляцією. Більш того, існує потреба у нових мускаринових антагоністах, що виявляють довгу тривалість дії при дозуванні інгаляцією, та котрі забезпечують режим дозування раз або двічі на добу.

WO 98/04517 описує арилциклопропанові, арилциклобутанові, арилциклопентанові та арилциклогексанові карбоксильні естери, що мають антимускаринову активність на гладенькі м'язи сечового міхура.

Згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку формули (I):



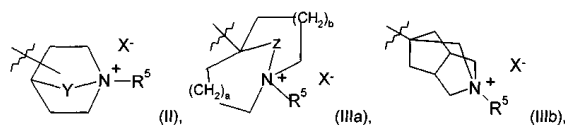
де

$R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до якого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють 7-членне аліфатичне карбоциклічне кільце, котре може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$ ,  $N(C_{1-6}алкіл)_2$  та  $C_{1-6}алкіл$ , де  $C_{1-6}$  алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

$R^3$  представляє феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, кожне з котрих може бути необо-

в'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, нітро,  $SH$ ,  $S(O)_{0-2}R^9$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ ,  $C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $C(O)_2R^{16}$ ,  $NR^{17}S(O)_2R^{18}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{21}C(O)_2R^{22}$ ,  $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $OR^{26}$  та  $C_{1-6}алкіл$ , цей  $C_{1-6}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ;

$R^4$  - група формули (II) або (IIIa) або (IIIb);



де

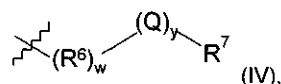
$Y$  -  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  або  $-CH_2CH_2CH_2-$ , а заміщення на кільці у групі (II) може бути у позиціях 3 або 4;

$a=1$  або  $2$ ;

$b=1$  або  $2$ ;

$Z$  -  $-CH_2-$ ;

$R^5$  - група формули (IV)



де

$w=0$  або  $1$ ;

$R^6$  -  $C_{1-4}алкілен$ , необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ;

коли  $w=0$ ,  $y=0$ ,

коли  $w=1$ ,  $y=0$  або  $1$ ;

$Q$  -  $O$ ,  $S(O)_{0-2}$ ,  $NR^8$ ,  $-CONR^8-$ ,  $-SO_2NR^8-$ ,  $-NR^8CO-$ ,  $-NR^8SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-HC=CH-$  або етинілен;

$R^7$  - циклічна група  $Cyc^1$  або  $C_{1-4}алкіл$ , цей  $C_{1-4}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ , циклічна група  $Cyc^2$  та  $-OCyc^2$ , та  $R^7$  може крім того бути гідрогеном, коли  $Q$  -  $O$ ,  $NR^8$ ,  $-CONR^8-$ ,  $-SO_2NR^8-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-HC=CH-$  або етинілен;

$Cyc^1$  та  $Cyc^2$ , кожний незалежно, - арил, гетероарил, 3-8-членне аліфатичне карбоциклічне кільце або 4-8-членне аліфатичне карбоциклічне кільце, кожне з котрих може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, нітро,  $SH$ ,  $S(O)_{0-2}R^9$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ ,  $C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $C(O)_2R^{16}$ ,  $NR^{17}S(O)_2R^{18}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{21}C(O)_2R^{22}$ ,  $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $OR^{26}$ , феніл та  $C_{1-6}алкіл$ , ці феніл або  $C_{1-6}алкіл$  можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ;

$R^8$  - гідроген або  $C_{1-6}алкіл$ ;

$R^9$  та  $R^{18}$ , кожний незалежно, -  $C_{1-6}алкіл$ , цей  $C_{1-6}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними

ми з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ; а

$R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}$  та  $R^{26}$ , кожний незалежно, - гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл, цей  $C_{1-6}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ; або будь-який з  $R^{10}$  та  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  та  $R^{15}$  або  $R^{24}$  та  $R^{25}$ , разом з атомом нітрогену, до котрого вони є обидва приєднаними, можуть утворювати 4-8-членне аліфатичне гетероциклічне кільце, це гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил та  $C_{1-6}$ алкіл, цей  $C_{1-6}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

X представляє фармацевтично прийнятний аніон моно або полівалентної кислоти.

Сполуки формули (I) містять аніон X, асоційований з позитивним зарядом на четвертинному атомі нітрогену. Аніон X може бути будь-яким фармацевтично прийнятним аніоном моно або полівалентної (наприклад, двовалентної) кислоти. У втіленні винаходу X може бути аніоном мінеральної кислоти, як-то, хлоридна, бромідна, йодидна, сульфатна, нітратна або фосфатна; або аніоном придатної органічної кислоти, як-то, оцтова, малеїнова, фумарова, лимонна, щавлева, бурштинова, винна, метансульфонова, п-толуенсульфонова або бензенсульфонова.

Зрозуміло, що деякі сполуки заявленого винаходу можуть існувати у сольватованій, наприклад, гідратованій, а також несольватованій формі. Зрозуміло, що заявлений винахід стосується усіх сольватованих форм. Деякі сполуки формули (I) є здатними існувати у стереоізомерних формах. Зрозуміло, що винахід стосується усіх геометричних та оптичних ізомерів сполук формули (I) та їх сумішей, у тому числі рацематів. Таутомери та їх суміші також утворюють аспект заявленого винаходу.

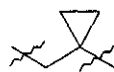
У контексті опису термін "Гетероарил" означає ароматичні кільцеві системи, що містять принаймні один гетероатом, вибраний з групи: нітроген, оксиген та сульфур, та охоплює моноциклічні та біциклічні гетероароматичні кільця. Приклади 5-6-членних гетероарильних кілець згідно з заявленим винаходом охоплюють тієніл, фураніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тіазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл та триазоліл. Приклади біциклічних гетероарильних кілець охоплюють конденсовані біциклічні кільцеві системи, де обидва кільця є ароматичними або, альтернативно, одне кільце є ароматичним, а інше кільце є неароматичним. У 6,6- або 6,5-конденсованих біциклічних кільцевих системах, де одне кільце є ароматичним і інше кільце є неароматичним, неароматичне кільце може бути заміщеним оксо ( $=O$ ) так, що у кільці є утвореною кетонна, амідна або сечовинна функціональна група. Якщо не визначено інше, гетероарили можуть бути зв'язани-

ми через карбон або нітроген. Приклади 5-6-членних гетероарильних кілець згідно з заявленим винаходом охоплюють тієніл, фураніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тіазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл та триазоліл. Приклади біциклічних гетероарильних кілець охоплюють індолил, індазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл та хіноксалиніл.

Термін "Аліфатичне гетероциклічне кільце" означає неароматичні моноциклічні та біциклічні кільця, що містять принаймні один гетероатом, вибраний з групи: нітроген, оксиген та сульфур. Приклади 4-8-членного аліфатичного гетероциклічного кільця згідно з заявленим винаходом охоплюють піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, гомопіперазиніл, гомопіперидиніл та азетидиніл.

Арил означає ароматичні карбоциклічні кільця, наприклад, феніл або нафтил. Термін "аліфатичне карбоциклічне кільце" означає неароматичні карбоциклічні кільця, моноциклічні та біциклічні. Прикладами 3-8-членних аліфатичних карбоциклічних кілець є циклопропіл, циклобутил, цикlopентил та циклогексил. Термін циклоалкіл означає насичені моноциклічні карбоциклічні кільця. Циклоалкілами є моноциклічні, наприклад, цикlopентил або циклогексил. Галогеном є наприклад, флуор, хлор або бром.

Якщо не визначено інше, у контексті опису алкіли можуть бути з розгалуженим та нерозгалуженим ланцюгом та охоплюють, наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізо-пропіл або трет-бутил. Термін алкілен означає двовалентні алкіли, наприклад,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , та  $-CH(CH_3)CH_2-$ . У контексті опису алкілени можуть мати циклоалкільні кільця, наприклад, прикладом  $C_4$  алкілену є

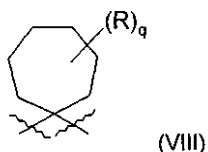


У контексті опису де встановлено, що група може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, група може бути незаміщеною або заміщеною; при заміщенні група повинна загалом бути заміщеною одним, двома або трьома замісниками. Загалом, гідроксил не повинен бути приєднаним до атому карбону, котрий є поруч з атомом нітрогену.

У втіленні винаходу  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до котрого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють 7-членне циклоалкільне кільце, це циклоалкільне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$  та  $C_{1-4}$ алкіл, цей  $C_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил.

У втіленні винаходу  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до котрого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють 7-членне циклоалкільне кільце, це циклоалкільне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил та  $C_{1-4}$ алкіл.

У втіленні винаходу  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до котрого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють групу формули (VIII)



де  $q=0, 1, 2, 3, 4, 5$  або  $6$ ; а кожний  $R$  незалежно представляє галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$  та  $C_{1-4}алкіл$ , цей  $C_{1-4}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил. Коли циклоалкільне кільце є заміщеним більше, ніж одним замісником  $R$ , атоми карбону у циклоалкільне кільце можуть необов'язково нести один або два замісники. У наступному аспекті цього втілення  $q=0, 1$  або  $2$ ; а кожний  $R$  незалежно представляє галоген, гідроксил або  $C_{1-4}алкіл$ . У ще одному аспекті цього втілення,  $q=0$ .

У втіленні винаходу  $R^3$  - феніл або тієніл, ці феніл або тієніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $OCF_3$  та  $C_{1-4}алкіл$ , цей  $C_{1-4}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил. У наступному аспекті цього втілення,  $R^3$  - феніл або тієніл, ці феніл або тієніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкіл$ ,  $OMe$ ,  $CF_3$  та  $OCF_3$ . У ще одному аспекті цього втілення,  $R^3$  - незаміщений феніл або незаміщений тієніл.

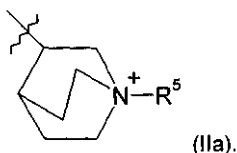
У втіленні винаходу  $R^3$  - феніл, цей феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $OCF_3$  та  $C_{1-4}алкіл$ , цей  $C_{1-4}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил. У наступному аспекті цього втілення,  $R^3$  - феніл, цей феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкіл$ ,  $OMe$ ,  $CF_3$  та  $OCF_3$ . У ще одному аспекті цього втілення  $R^3$  - незаміщений феніл.

У втіленні винаходу  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до котрого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють незаміщене 7-членне циклоалкільне кільце, а  $R^3$  - незаміщений феніл.

У втіленні винаходу  $R^4$  - група формули (II).

У втіленні винаходу  $R^4$  - група формули (II),  $Y$  -  $-CH_2-$  або  $-CH_2CH_2-$ , а заміщення на кільці у групі (II) є у позиції 3.

У втіленні винаходу  $R^4$  - група формули (IIa),



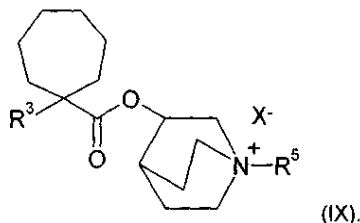
У втіленні винаходу  $R^4$  - група формули (IIIa).

У втіленні винаходу  $R^4$  - група формули (IIIa),  $=1$ , а  $b=1$ .

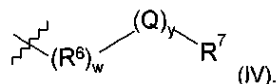
У втіленні винаходу  $R^4$  - група формули (IIIb).

У втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (IX),

де  $R^3$  - феніл або тієніл та  $R^5$ , а  $X$  визначено у формулі (I)



У сполуках формули (I),  $R^5$  - група формули (IV)



У втіленні винаходу  $w=0$  та  $y=0$ .

У втіленні винаходу  $w=1$  та  $R^6$  -  $C_{1-4}алкіл$ ен.

У втіленні винаходу  $w=1$ ,  $R^6$  -  $C_{1-4}алкіл$ ен, та  $y=0$ .

У втіленні винаходу  $w=1$ ,  $R^6$  -  $C_{1-4}алкіл$ ен,  $y=1$  та  $Q$  -  $O$ ,  $-CONH-$  або  $-C(O)O-$ .

У втіленні винаходу  $w=1$ ,  $R^6$  -  $C_{1-4}алкіл$ ен,  $y=1$  та  $Q$  -  $O$  або  $-CONH-$ .

У втіленні винаходу  $w=1$ ,  $R^6$  -  $C_{1-4}алкіл$ ен,  $y=1$  та  $Q$  -  $-CONH-$  або  $-C(O)O-$ .

У втіленні винаходу  $R^7$  - циклічна група  $Cyc^1$  або  $C_{1-4}алкіл$ , необов'язково заміщений циклічною групою  $Cyc^2$ .

У втіленні винаходу  $Cyc^1$  та  $Cyc^2$  - феніл або 5-6-членний гетероарил, ці феніл або 5-6-членний гетероарил можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $OCF_3$ , феніл та  $C_{1-4}алкіл$ , ці феніл або  $C_{1-4}алкіл$  можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил. Приклади 5-6-членних гетероарилів згідно з цим втіленням охоплюють ізоксазоліл та фураніл.

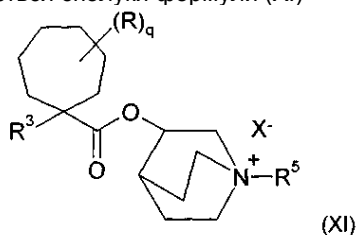
У втіленні винаходу  $Cyc^1$  - феніл, нафтил, 5-6-членний гетероарил або 4-8-членне аліфатичне гетероциклічне кільце, ці феніл, нафтил, 5-6-членний гетероарил або 4-8-членне аліфатичне гетероциклічне кільце можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $OCF_3$ , феніл та  $C_{1-4}алкіл$ , ці феніл або  $C_{1-4}алкіл$  можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил. Приклади 5-6-членних гетероарилів згідно з цим втіленням охоплюють ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл та фураніл.

Приклади 4-8-членних аліфатичних гетероциклічних кілець згідно з цим втіленням охоплюють піролідиніл та морфолініл.



де  $q=0, 1$  або  $2$ ; кожний  $R$ , незалежно, - галоген, гідроксил або  $C_{1-4}$ алкіл;  $R^3$  - феніл, цей феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкіл, OMe,  $CF_3$  та  $OCF_3$ ;  $R^5$  -  $C_{1-4}$ алкіл, цей  $C_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним вибраним з групи: феніл, фураніл або фенокси, ці феніл, фураніл або фенокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкіл, OMe,  $CF_3$  та  $OCF_3$ ; а  $X$  - фармацевтично прийнятний аніон моно або полівалентної кислоти.

Наступний аспект заявленого винаходу стосується сполуки формули (XI)

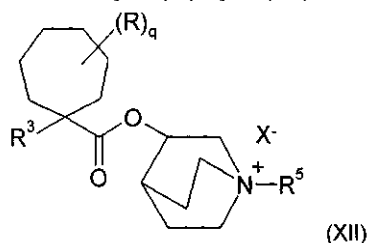


де  $q=0, 1$  або  $2$ ; кожний  $R$ , незалежно, - галоген, гідроксил або  $C_{1-4}$ алкіл;  $R^3$  - феніл, цей феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкіл, OMe,  $CF_3$  та  $OCF_3$ ;

$R^5$  -  $C_{1-4}$ алкіл, цей  $C_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкокси, феніл, нафтил, фураніл, тієніл та фенокси, ці  $C_{1-4}$ алкокси, феніл, нафтил, фураніл, тієніл або фенокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціано,  $C_{1-4}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $OCF_3$  та  $C_{1-4}$ алкіл, цей  $C_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

а  $X$  - фармацевтично прийнятний аніон моно або полівалентної кислоти.

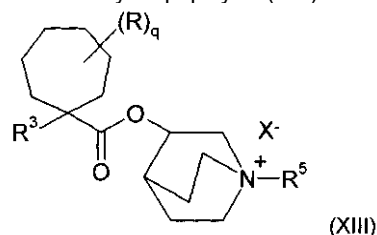
Наступний аспект заявленого винаходу стосується сполуки формули (XII)



де  $q=0, 1$  або  $2$ ; кожний  $R$ , незалежно, - галоген, гідроксил або  $C_{1-4}$ алкіл;  $R^3$  - феніл, цей феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкіл, OMe,  $CF_3$  та  $OCF_3$ ;  $R^5$  представляє  $-C_{1-4}алкілен-Q-Сус^1$ ; де  $Q$  -  $-CONH-$ ;  $Сус^1$  - 5-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та  $C_{1-4}$ алкіл; а

$X$  - фармацевтично прийнятний аніон моно або полівалентної кислоти.

Наступний аспект заявленого винаходу стосується сполуки формули (XIII)



де  $q=0, 1$  або  $2$ ; кожний  $R$ , незалежно, - галоген, гідроксил або  $C_{1-4}$ алкіл;  $R^3$  - феніл, цей феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкіл, OMe,  $CF_3$  та  $OCF_3$ ;

$R^5$  представляє  $-C_{1-4}алкілен-Q-R^7$ ;

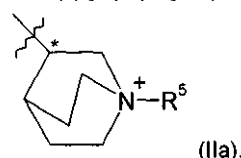
$Q$  -  $O$ ,  $-CONH-$  або  $-C(O)O-$ ;

$R^7$  - гідроген,  $Сус^1$  або  $C_{1-4}$ алкіл, цей  $C_{1-4}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, феніл та фенокси, ці феніл та фенокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціано,  $C_{1-4}$ алкокси та  $OCF_3$ ; а

$Сус^1$  - феніл, 5-6-членне гетероарильне кільце або 4-8-членне аліфатичне карбоциклічне кільце, кожне з котрих може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ , феніл та  $C_{1-4}$ алкіл, ці феніл та  $C_{1-4}$ алкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

а  $X$  - фармацевтично прийнятний аніон моно або полівалентної кислоти.

Сполуки заявленого винаходу, де  $R^4$ , група формули (IIa), містить хіральний центр у позиції 3 на хінуклідинільному кільці, тобто у позиції із зірочкою (\*) у формулі (IIa) нижче.



У втіленні заявленого винаходу,  $R^4$  - група формули (IIa), де стереохімічна конфігурація у позиції 3 хінуклідинільного кільця - (R), як позначено за системою Кана-Інгольда-Прелога. (R)-стереоізомер цього втілення може бути у суміші із (S) стереоізомером. Наприклад, (R)-стереоізомер цього втілення може бути у рацемічній (1:1) суміші із (S) стереоізомером. Однак, наступний аспект цього втілення стосується оптично чистої сполуки формули (I), де  $R^4$  - група формули (IIa), та де стереохімічна конфігурація у позиції 3 хінуклідинільного кільця - (R).

У контексті опису, термін оптично чистий визначено у термінах енантіомерного надлишку



(е.н.), що розраховують за співвідношенням різниці між кількостями відповідних енантіомерів та суми цих кількостей, виражених у відсотках. Для ілюстрації, препарат, що містить 95 % одного енантіомеру та 5 % ще одного енантіомеру, має енантіомерний надлишок (е.н.) 90 % [тобто  $(95-5)/(95+5) \times 100$ ]. Оптично чиста сполука згідно з заявленим винаходом має е.н. принаймні 90 %. У втіленні винаходу оптично чиста сполука має е.н. принаймні 95 %. У наступному втіленні винаходу оптично чиста сполука має е.н. принаймні 98 %.

У наступному втіленні заявлений винахід стосується сполуки формули (IX), яку визначено вище, де стереохімічна конфігурація у позиції 3 хінуклідинільного кільця - (R). У наступному аспекті цього втілення сполука формули (IX) є оптично чистою.

У наступному втіленні заявлений винахід стосується сполуки формули (X), яку визначено вище, де стереохімічна конфігурація у позиції 3 хінуклідинільного кільця - (R). У наступному аспекті цього втілення сполука формули (X) є оптично чистою.

У наступному втіленні заявлений винахід стосується сполуки формули (XI), яку визначено вище, де стереохімічна конфігурація у позиції 3 хінуклідинільного кільця - (R). У наступному аспекті цього втілення сполука формули (XI) є оптично чистою.

У наступному втіленні заявлений винахід стосується сполуки формули (XII), яку визначено вище, де стереохімічна конфігурація у позиції 3 хінуклідинільного кільця - (R). У наступному аспекті цього втілення сполука формули (XII) є оптично чистою.

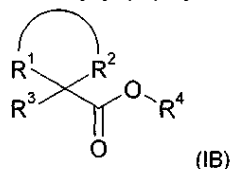
У наступному втіленні заявлений винахід стосується сполуки формули (XIII), яку визначено вище, де стереохімічна конфігурація у позиції 3 хінуклідинільного кільця - (R). У наступному аспекті цього втілення сполука формули (XIII) є оптично чистою.

У втіленні заявленого винаходу,  $R^5$  не є метилом.

У втіленні заявленого винаходу,  $R^5$  не є метилом або незаміщеним бензилом.

У втіленні заявленого винаходу,  $R^5$  не є метилом, незаміщеним бензилом або заміщеним бензилом.

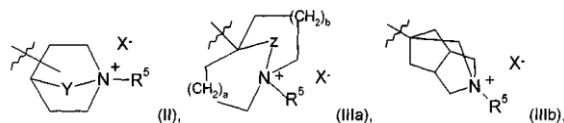
У втіленні заявленого винаходу, запропоновано сполуку формули (IB),



де  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до якого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють 7-членне аліфатичне карбоциклічне кільце, котре може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$ ,  $N(C_{1-6}алкіл)_2$  та  $C_{1-6}алкіл$ , цей  $C_{1-6}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або

більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

$R^3$  - феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, кожне з котрих може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, нітро,  $SH$ ,  $S(O)_{0-2}R^9$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ ,  $C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $C(O)_2R^{16}$ ,  $NR^{17}S(O)_2R^{18}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{21}C(O)_2R^{22}$ ,  $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $OR^{26}$  та  $C_{1-6}алкіл$ , цей  $C_{1-6}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ;  $R^4$  - група формули (II) або (IIIa) або (IIIb);



де

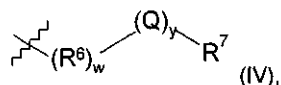
$Y$  -  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  або  $-CH_2CH_2CH_2-$ , а заміщення на кільці у групі (II) може бути у позиціях 3 або 4;

$a=1$  або  $2$ ;

$b=1$  або  $2$ ;

$Z$  -  $-CH_2-$ ;

$R^5$  - група формули (IV)



де

$w=0$  або  $1$ ;

$R^6$  -  $C_{1-4}алкілен$ , необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи галоген, гідроксил,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ;

коли  $w=0$ ,  $y=0$ ; коли  $w=1$ ,  $y=0$  або  $1$ ;

$Q$  -  $O$ ,  $S(O)_{0-2}$ ,  $NR^8$ ,  $-CONR^8$ ,  $-SO_2NR^8$ ,  $-NR^8CO-$ ,  $-NR^8SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C=C-$  або етинілен;

$R^7$  - циклічна група  $Cyc^1$  або  $C_{1-4}алкіл$ , необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$  та циклічна група  $Cyc^2$ ;

$Cyc^1$  та  $Cyc^2$  - арил, гетероарил, 3-8-членне аліфатичне карбоциклічне кільце або 4-8-членне аліфатичне карбоциклічне кільце, кожне з котрих може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, нітро,  $SH$ ,  $S(O)_{0-2}R^9$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ ,  $C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $C(O)_2R^{16}$ ,  $NR^{17}S(O)_2R^{18}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{21}C(O)_2R^{22}$ ,  $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $OR^{26}$ , феніл та  $C_{1-6}алкіл$ , ці феніл або  $C_{1-6}алкіл$  можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ;

$R^8$  - гідроген або  $C_{1-6}алкіл$ ;

$R^9$  та  $R^{18}$ , кожний незалежно, -  $C_{1-6}алкіл$ , цей  $C_{1-6}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними

ми з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ; а

$R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}$  та  $R^{26}$ , кожний незалежно, - гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл, цей  $C_{1-6}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ; або будь-який з  $R^{10}$  та  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  та  $R^{15}$  або  $R^{24}$  та  $R^{25}$ , разом з атомом нітрогену, до котрого вони є обидва приєднаними, можуть утворювати 4-8-членне аліфатичне гетероциклічне кільце, це гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил та  $C_{1-6}$ алкіл, цей  $C_{1-6}$ алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

а X - фармацевтично прийнятний аніон моно або полівалентної кислоти.

Для сполуки формули (IB), втілення винаходу охоплюють ті, де кожний з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , визначені тут вище у втіленнях винаходу, стосується сполуки формули (I).

У втіленні винаходу сполуку формули (I) вибрано з групи:

(3R)-1-Метил-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(3-Феноксипропіл)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(Ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(4-Флуорбензил)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-Бензил-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-3-{{{1-Фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-[3-(трифлуорметокси)бензил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(3,4-Дифлуорбензил)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-3-{{{1-Фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-[[5-(трифлуорметил)-2-фурил]метил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(3-Метоксибензил)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(2-Феноксіетил)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(Бензилокси)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(Ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(2-Оксо-2-піролідин-1-ілетил)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(2-Морфолін-4-іл-2-оксоетил)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-Оксо-2-(піразин-2-іламіно)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-Оксо-2-(піридазин-3-іламіно)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-Оксо-2-[(2-феноксіетил)аміно]етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(3-Флуорфеніл)-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-[(5-Метилізоксазол-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-[(6-Хлорпіридазин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-[(3-Флуорфеніл)аміно]-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(2-Нафтил)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(3-Метоксифеніл)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(5-Метил-2-тієніл)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-3-{{{1-Фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-(2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-3-{{{1-Фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-[2-[3-(трифлуорметил)феніл]етил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(4-Ціанофеніл)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-[(6-Хлорпіразин-2-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[[1-(4-Хлорфеніл)циклопропіл]метил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-[2-[(5-Метилпіразин-2-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(Карбоксиметил)-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-[2-(3-Хлорфеніл)етил]-3-{{{1-фенілциклогептил}карбоніл}окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-(2-Аміно-2-оксоетил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-{2-Оксо-2-[[3-фенілпропіл]аміно]етил}-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X, та

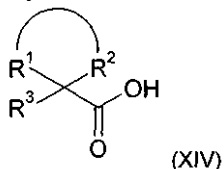
(3R)-1-[2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X,

(3R)-1-{2-[[3-Метилізоксазол-5-іл]аміно]-2-оксоетил}-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан X;

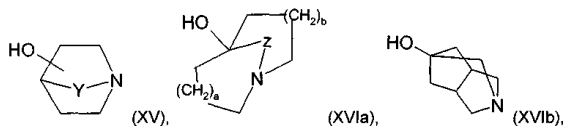
де X - фармацевтично прийнятний аніон моно або полівалентної кислоти.

Фармацевтично прийнятні аніони згідно з цим втіленням охоплюють хлорид, бромід та йодид.

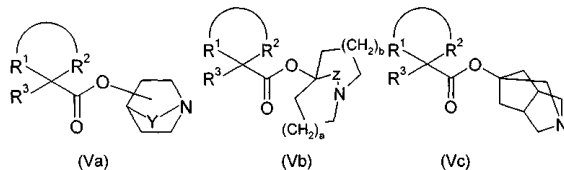
У наступному аспекті заявлений винахід сто-сується способу отримання сполук формули (I), котрий полягає у реакції сполуки формули (XIV), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені у формулі (I), або її  $C_{1-6}$ алкіл-естеру, ангідриду кислоти або ацилгалогеніду,



зі сполукою формули (XV), формули (XVIa) або формули (XVIb), де Y, Z, та b визначені у формулі (I), а гідроксил у (XV) є у позиції 3 або 4



отримуючи сполуку формули (Va) або (Vb) або (Vc)



де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені у п. 1 та далі у реакції (Va) або (Vb) або (Vc) зі сполукою  $R^5$ -LG, де LG - відщеплювана група (наприклад, галоген), а  $R^5$  визначено у формулі (I): та необов'язково

- перетворення сполуки в іншу сполуку формули (I),

- утворення фармацевтично прийнятної солі з аніоном моно або полівалентної кислоти.

Реакцію сполуки (XIV) (або її  $C_{1-6}$ алкіл-естеру) зі сполукою (XV), (XVIa) або (XVIb) можна просто проводити у присутності придатного розчиннику, як-то гептан, толуен або дихлорметан при температурі у межах 0-100 °C. В одному втіленні винаходу сполук (XIV) може просто мати форму ацилгалогеніду (наприклад, ацилхлорид), який можна отримувати реакцією кислоти з придатним реагентом (як-то, тіонілхлорид або оксалілхлорид)

у придатному розчиннику, як-то дихлорметан або толуен, при температурі у межах 0-100 °C.

Реакцію сполуки (V) та  $R^5$ -LG можна просто проводити у присутності придатного розчиннику, як-то дихлорметан або ацетонітрил при температурі у межах 0-100 °C.

Сполуки формули (XIV) можна просто отримувати додаванням металоорганічної сполуки  $R^3$ Met (XVII), де  $R^3$  визначено у формулі (I), а Met є придатним металом, зі сполукою формули  $R^1R^2C(=O)$  (XVIII), де  $R^1$  та  $R^2$  визначені у формулі (I), отримуючи спирт  $R^1R^2R^3COH$  (XIX). Спирт (XIX) можна тоді перетворити в алкіл-етер, а алкіл-етер далі перетворити у кислоту (XIV) обробкою алкіл-етеру лужним металом та гасінням  $CO_2$ . Кислоту (XIV) можна необов'язково перетворити у її  $C_{1-6}$ алкіл-естер, ангідрид кислоти або ацилгалогенід.

Реакцію сполук (XVII) та (XVIII) можна просто проводити у присутності придатного розчиннику, як-то тетрагідрофуран або діетил-етер при температурі у межах -20 °C - 100 °C. У сполуках структури  $R^3$ Met (XVII) Met може бути літій, натрій, калій або магній галогенід. Перетворення спирту  $R^1R^2R^3COH$  (XIX) у його алкіл-етер можна просто проводити обробкою сполукою  $C_{1-6}$ алкіл-LG, де LG - відщеплювана група (наприклад, галоген), у придатному розчиннику, як-то дихлорметан, тетрагідрофуран або ацетонітрил, з придатною основою, як-то триетиламін, діізопропілетиламін або натрій гідрид при температурі у межах 0 °C до 90 °C. Утворений алкіл-етер можна тоді просто перетворити у структуру формули (XIV) обробкою сумішшю натрію та калію у розчиннику, як-то діетил-етер, при температурі у межах 0 °C - -80 °C та гасінням  $CO_2$ . Наступну обробку кислоти можна проводити для отримання  $C_{1-6}$ алкіл-естеру обробкою  $C_{1-6}$ спиртом у розчиннику, як-то метанол, кислотним каталізатором, як-то толуенсульфонова кислота, або обробкою кислоти TMS-діазометаном або діазометаном у розчиннику суміш, як-то тетрагідрофуран/метанол. Наступну обробку кислоти можна проводити для отримання ангідриду ацилгалогеніду кислоти або обробкою оксалілхлоридом або сульфонілхлоридом у розчиннику, як-то дихлорметан при температурі у межах -20 °C - 40 °C.

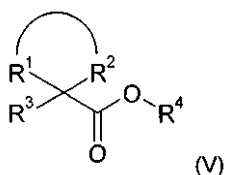
Сполуки (XV), (XVIa) та (XVIb) є комерційно доступними або їх можна отримувати способами, аналогічними описаним у літературі; дивись, наприклад, EP188255, Leonard et. al. J. Org. Chem. 1963, 28, 1499, та US005318977.

Спеціалістам зрозуміло, що у способах заявленого винаходу деякі функціональні групи, як-то гідроксил, карбоксил або аміногрупи у вихідних реагентах або проміжних сполуках можуть потребувати захисту захисними групами. Таким чином, отримання сполук формули (I) може охоплювати видалення одної або більше захисних груп. Захист та зняття захисту функціональних груп описано у "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T.W. Greene та P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) та "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

Сполуки заявленого винаходу виявляють корисні фармацевтичні властивості. Наприклад, сполуки винаходу виявляють вищі потужності, ніж

аналогічні сполуки, що містять циклопентильні, циклогексильні та циклооктильні кільця. Більш того, сполуки також виявляють вище зв'язування білку плазми, ніж аналогічні, сполуки, що містять циклогексильні та циклопентильні кільця. Вище зв'язування білку плазми може бути сприятливою властивістю для сполук, застосовуваних інгаляцією, оскільки це може зменшувати вплив будь-якої системної дії сполуки.

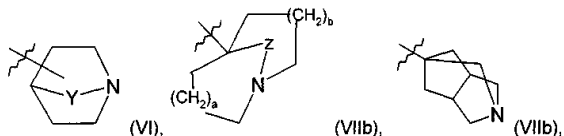
Сполуки формули (Va) та (Vb) та (Vc) отримані раніше. Більш того, ці некатернізовані сполуки також виявляють активність як антихолінергічні засоби та представляють інтерес для застосування у лікуванні станів сечового тракту, як-то надактивний сечовий міхур. Відповідно, заявлений винахід крім того стосується сполуки формули (V), або кислотно-її адитивної солі



де  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до якого вони є безпосередньо приєднаними, утворюють 7-членне аліфатичне карбоциклічне кільце, котре може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$ ,  $N(C_{1-6}алкіл)_2$  та  $C_{1-6}алкіл$ , цей  $C_{1-6}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген та гідроксил;

$R^3$  - феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, кожне з котрих може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, нітро,  $SH$ ,  $S(O)_{0-2}R^9$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ ,  $C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $C(O)_2R^{16}$ ,  $NR^{17}S(O)_2R^{18}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{21}C(O)_2R^{22}$ ,  $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $OR^{26}$  та  $C_{1-6}алкіл$ , цей  $C_{1-6}алкіл$  може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкіл)$  та  $N(C_{1-6}алкіл)_2$ ;

$R^4$  - група формули (VI) або (VIIa) або (VIIb);



де  $Y$  -  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  або  $-CH_2CH_2CH_2-$ , а заміщення на кільці у групі (VI) може бути у позиціях 3 або 4;

$a=1$  або  $2$ ;

$b=1$  або  $2$ ; та

$Z$  -  $-CH_2-$ .

Для сполуки формули (V), втілення винаходу охоплюють ті, де кожний з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , визначених тут вище у втіленнях винаходу, стосуються сполуки формули (I).

Кислотно-адитивні солі сполук формули (V) охоплюють гідрохлорид, гідробромід, фосфат,

ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат або п-толуенсульфонат.

Сполуки формули (V) згідно з заявленим винаходом охоплюють:

(3R)-3-[[1-(Фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан, та

(3R)-3-[[1-(Тієнілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан

та їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

Сполуки винаходу мають активність як фармацевтичні засоби, зокрема як антихолінергічні засоби у тому числі антагоністи мускаринових рецепторів ( $M_1$ ,  $M_2$ , та  $M_3$ ), зокрема антагоністи  $M_3$ . Хвороби та стани, котрі можна лікувати сполуками охоплюють:

1. Респіраторний тракт: обструктивні хвороби дихальних шляхів у тому числі: астма, у тому числі бронхіальна, алергічна, природна, набута, індукована фізичними вправами, індукована проліками (у тому числі індукована аспірином та NSAID) та індукована пилом астма, переміжна та стійка та будь-якої суворості, та іншими чинниками гіперчутливості дихальних шляхів; хронічна обструктивна хвороба легень (COPD); бронхіт, у тому числі інфекційний та еозинофільний бронхіт; емфізема; бронхоектаз; кістозний фіброз, саркоїдоз; легені фермера та споріднені хвороби; гіперчутливий пневмоніт; фіброз легень, у тому числі ендемічний фіброзувальний альвеоліт, ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, ускладнююча фіброз антинеопластична терапія та хронічна інфекція, у тому числі туберкульоз та аспергільоз, та інші грибкові інфекції; ускладнення від трансплантації легень; васкулітичні та тромботичні розлади судинної мережі легень, та гіпертензія легень; протикашльова активність у тому числі лікування хронічного кашлю, асоційованого із запальними та секреторними станами дихальних шляхів, та ятрогенний кашель; гострий та хронічний риніт, у тому числі медикаментозний риніт та вазомоторний риніт; цілорічний та сезонний алергічний риніт у тому числі поліноз (сінна лихоманка); назальний поліпоз; гостра вірусна інфекція у тому числі застуда, та інфекція внаслідок респіраторного синцитіального вірусу, грип, коронавірус (у тому числі SARS) та аденовірус;

2. Кістки та суглоби: артритиди, асоційовані з остеоартритом/остеоартрозом, первинними та вторинними, наприклад, стосовно вибраного з групи: уроджена дисплазія стегна; шийний та поперековий спондиліт, та біль у спині та шиї; ревматоїдний артрит та хвороба Стилла; серонегативні спондилоартропатії у тому числі анкілозувальний спондиліт, псоріатичний артрит, реактивний артрит та недиференційована спондилоартропатія; септичний артрит та інші споріднені з інфекцією артрити та розлади кісток, як-то туберкульоз, у тому числі хвороба Потта та синдром Понсе; гострий та хронічний індукований кристалами синовіт, у тому числі уратна подагра, кальцій пірофосфат хвороба відкладення, та споріднений з кальцій апатитом сухожилля, синовіально-сумкове та синовіальне запалення; хвороба Бекхета; первинний та вторинний синдром Шегрена; системний склероз та обмежена склеродерма; системний червоний вов-

чак, змішана хвороба сполучних тканин та недиференційована хвороба сполучних тканин; запальні міопатії у тому числі дерматоміозити та поліміозит; ревматична поліміалгія; ювенільний артрит, у тому числі ідіопатичні запальні артрити-ди та асоційовані синдроми, та ревматична лихоманка та її системні ускладнення; васкулітиди, у тому числі артеріїт велетенських клітин, артеріїт Такаюсу, синдром Чарга-Штрауса, нодозний поліартеріїт, мікроскопічний поліартеріїт, та васкулітиди, асоційовані з вірусною інфекцією, реакції гіперчутливості, криоглобуліни, та парапротеїни; біль у спині; родинна середньоземноморська лихоманка, синдром Майкла-Велла, та родинна ірландська лихоманка, хвороба Кікучі; індуковані проліками арталгії, тендонітиди та міопатії;

3. Біль та трансформування сполучних тканин м'язоскелетних розладів внаслідок поранення [наприклад, спортивного поранення] або хвороби: артрити (наприклад, ревматоїдний артрит, остеоартрит, подагра або кристалоартропатія), інша хвороб суглобів (як-то міжхребцевих дисків переродження або переродження скронещелепних суглобів), хвороба трансформування кісток (як-то остеопороз, хвороба Педжета або остеонекроз), поліхондрити, склеродерма, змішаний розлад сполучних тканин, спондилоартропатії або зубна хвороба (як-то періодонтит);

4. Шкіри: псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дерматози, та реакції гіперчутливості затриманого типу; фіто- та фотодерматит; себореїтний дерматит, герпетичний дерматит, плоский лишай, гангренозна піодермія, саркоїд шкіри, дискоїдний червоний вовчак, пемфігус, пемфігоїд, булезний епідермоліз, кропивниця, велетенська кропивниця, васкулітиди, токсичні еритеми, шкірні еозинофілії, гніздова плішивість, чоловіча плішивість, синдром Світа, синдром Вебера-Кристіана, багатиформна еритема; целюліт, інфекційний та неінфекційний; панікуліт; шкірні лімфоми, немеланомний рак шкіри та інші дисп ластичні ураження; індуковані проліками розлади, у тому числі висип;

5. Очі: блефарит; кон'юнктивіт, у тому числі цілорічний та весняний алергічний кон'юнктивіт; ірит; ранішній та пізній увеїт; хороїдит; автоімунні, дегенеративні або запальні розлади, що вражають сітчасту оболонку; офтальміт у тому числі симпатичний офтальміт; саркоїдоз; інфекції, у тому числі вірусні, грибові та бактеріальні;

6. Шлунково-кишковий тракт: глосит, гінгівіт, амфодонтит; езофагіт, у тому числі рефлюкс; еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, коліт у тому числі виразковий коліт, проктит, свербіж заднього проходу; черевна хвороба, синдром подразненого кишечника, та споріднені з їжею алергії, котрі можуть мати дію, віддалену від кишкового (наприклад, мігрень, риніт або екзема);

7. Черевні: гепатит, у тому числі автоімунний, алкогольний та вірусний; фіброз та цироз печінки; холецистит; панкреатит, гострий та хронічний;

8. Сечостатевої: нефрит у тому числі інтерстиціальний та гломерулонефрит; нефротичний синдром; цистит, у тому числі гострий та хронічний (інтерстиціальний) цистит та виразка Ханнера;

гострий та хронічний уретрит, простатит, епідидиміт, оофорит та сальпінгіт; вульвовагініт; хвороба Пейроне; еректильна дисфункція (самців та самиць);

9. Відторгнення алотрансплантата: гостре та хронічне після, наприклад, трансплантації нирок, серця, печінки, легень, кісткового мозку, шкіри або рогової оболонки або після переливання крові; або хронічна хвороба трансплантат проти хазяїна;

10. ЦНС: хвороба Альцгеймера та інші деменційні розлади, у тому числі CJD та nvCJD; амілоїдоз; розсіяний склероз та інші синдроми демієлінування; церебральний атеросклероз та васкуліт; темпоральний артеріїт; важка міастенія; гострий та хронічний біль (гострий, переміжний або стійкий, чи центрального або периферійного походження), у тому числі вісцеральний біль, головний біль, мігрень, тригемінальна невралгія, атипичний лицевий біль, біль суглобів та кісток, біль від раку та інвазії пухлин, синдроми невропатичного болю, у тому числі діабетична, постгерпетична та асоційована з ВІЛ невропатії; нейросаркоїдоз; ускладнення центральної та периферійної нервової системи від зловикористаних, інфекційних або автоімунних процесів;

11. Інші автоімунні та алергічні розлади, у тому числі тиреоїдит Хашимото, хвороба Граве, хвороба Аддісона, цукровий діабет, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, еозинофільний фасцит, гіпер-IgE синдром, антифосфоліпідний синдром;

12. Інші розлади із запальним або імунологічним компонентом, у тому числі синдром набутого імунodefіциту (СНІД), проказа, синдром Сезарі та паранеопластичні синдроми;

13. Серцево-судинні: атеросклероз, що вражає коронарну та периферійну циркуляцію; перикардит; міокардит, запальні та автоімунні кардіоміопатії, у тому числі міокардіальний саркоїд; ішемічні реперфузійні пошкодження; ендокардит, вальвуліт та аортит, у тому числі інфекційний (наприклад, сифілітичний); васкулітиди; розлади проксимальних та периферійних вен, у тому числі флебіт та тромбоз, у тому числі глибокий тромбоз вен та ускладнення від варикозних вен;

14. Онкологія: лікування загальних типів раку, у тому числі пухлин простати, грудної залози, легень, яєчника, підшлункової залози, кишечника та ободової кишки, шлунку, шкіри та мозку та злоякісності, що вражають кістковий мозок (у тому числі лейкемії) та лімфопроліферативні системи, як-то лімфома Ходжкіна та не-Ходжкіна; у тому числі попередження та лікування метастазів, та паранеопластичні синдроми; та

15. Шлунково-кишковий тракт: хвороба черевної порожнини, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт, мікроскопічний коліт, невизначений коліт, розлад подразненого кишечника, синдром подразненого кишечника, незапальна діарея, споріднені з їжею алергії, котрі мають дію подалі від кишкового, наприклад, мігрень, риніт та екзема.

Відповідно, заявлений винахід крім того стосується сполуки формули (I), яку визначено вище, для застосування у терапії.

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується застосування сполуки формули (I), яку визначено

но вище, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

У контексті опису, термін "терапія" також охоплює "профілактику" якщо не визначено інше. Терміни "терапевтичний" та "терапевтично" застосовують відповідно.

Наступний аспект винаходу стосується способу лікування хвороби у ссавця, який потерпає від вказаної хвороби або при її ризику, котрий полягає у застосуванні до ссавця при потребі такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), яку визначено вище.

Заявлений винахід також стосується сполуки формули (I), яку визначено вище, для лікування хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) (як-то незворотна COPD).

Заявлений винахід також стосується сполуки формули (I), яку визначено вище, для лікування астми.

Заявлений винахід також стосується застосування сполуки формули (I), яку визначено вище, у лікуванні хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) (як-то незворотна COPD).

Заявлений винахід також стосується застосування сполуки формули (I), яку визначено вище, у лікуванні астми.

Заявлений винахід також стосується застосування сполуки формули (I), яку визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) (як-то незворотна COPD).

Заявлений винахід також стосується застосування сполуки формули (I), яку визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні астми.

Заявлений винахід крім того стосується способу лікування хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) (як-то незворотна COPD), у теплокровної тварини, як-то людини, котрий полягає у застосуванні до ссавця при потребі такого лікування ефективної кількості сполуки формули (I), яку визначено вище.

Заявлений винахід крім того стосується способу лікування астми у теплокровної тварини, як-то людини, котрий полягає у застосуванні до ссавця при потребі такого лікування ефективної кількості сполуки формули (I), яку визначено вище.

Для застосування сполуки винаходу для терапевтичного лікування теплокровної тварини, як-то людини, вказану складову звичайно формують як фармацевтичну композицію.

Тому згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку винаходу, яку визначено вище, та фармацевтично прийнятний ад'ювант, розріджувач або носій. У наступному аспекті заявлений винахід стосується способу отримання вказаної композиції, котрий полягає у змішуванні активної складової з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від режиму застосування фармацевтична композиція повинна, наприклад, містити 0,05-99 мас. %, як-то 0,05-80 мас. %, наприклад, 0,10-70 мас. %, як-то 0,10-50 мас. %, активної складової, усі відсотки є на основі загальної маси композиції.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна застосовувати стандартним чином для стану хвороби, що потрібно лікувати, наприклад, місцево (як-то до легень та/або дихальних шляхів або до шкіри), перорально, ректально або парентерально. Для цієї мети сполуки цього винаходу можна формувати засобами, відомими у рівні техніки у форму, наприклад, аерозолів, композицій сухого порошку, таблеток, капсул, сиропів, порошків, гранул, водних або олійних розчинів або суспензій, (ліпід) емульсій, дисперсивних порошків, супозиторіїв, мазей, кремів, крапель та стерильних водних або олійних розчинів або суспензій для ін'єкцій.

Придатна фармацевтична композиція цього винаходу є придатною для перорального застосування в окремій формі дозування, як-то, таблетка або капсула, котра містить між 0,1 мг та 1 г активної складової.

Згідно з ще одним аспектом фармацевтична композиція винаходу є придатною для внутрішньовенної, підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Кожний пацієнт може отримувати, наприклад, внутрішньовенну, підшкірну або внутрішньом'язову дозу 0,01 мгкг<sup>-1</sup> - 100 мгкг<sup>-1</sup> сполуки, наприклад, у межах 0,1 мгкг<sup>-1</sup> - 20 мгкг<sup>-1</sup> композиції, що застосовують 1-4 рази на добу. Внутрішньовенну, підшкірну або внутрішньом'язову дозу можна давати болюсною ін'єкцією. Альтернативно внутрішньовенну дозу можна давати безперервною інфузією протягом часу. Альтернативно кожний пацієнт повинен отримувати на добу пероральну дозу, котра є приблизно еквівалентною добовій парентеральній дозі композиції, що застосовують 1-4 рази на добу.

Ще одна придатна фармацевтична композиція цього винаходу є придатною для інгаляції, інгаляція є особливо корисним способом застосування сполуки винаходу у лікуванні респіраторних хвороб, як-то хронічна обструктивна хвороба легень (COPD) або астма. При застосуванні інгаляцією сполуки формули (I) можна застосовувати ефективно у дозах у межах мкг, наприклад, 0,1-500 мкг, 0,1-50 мкг, 0,1-40 мкг, 0,1-30 мкг, 0,1-20 мкг, 0,1-10 мкг, 5-10 мкг, 5-50 мкг, 5-40 мкг, 5-30 мкг, 5-20 мкг, 5-10 мкг, 10-50 мкг, 10-40 мкг, 10-30 мкг, або 10-20 мкг активної складової.

У втіленні винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу, яку визначено вище, в асоціації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм, котру формують для інгаляції.

При застосуванні інгаляцією, дозувальні інгалятори можна застосовувати для застосування активної складової, диспергованої у придатному пропеленті з додатковими наповнювачами або без них, як-то етанол, сурфактанти, ковзні речовини або стабілізатори. Придатні пропеленти охоплюють вуглеводні, хлорфлуоркарбони та гідрофлуоралкани (наприклад, гептафлуоралкан) або їх суміші. Кращими пропелентами є Р134а та Р227, кожний з котрих можна застосовувати поодиноці або у комбінації з іншими пропелентами та/або сурфактантами та/або іншими наповнювачами. Розпилені водні суспензії або, переважно, розчини можна також застосовувати, з придатним регуля-

тором рН та/або тонуусу або без них, як окремою дозою або багатьма дозами.

Інгалятори сухого порошку можна застосовувати для застосування активної складової, поодинокі або у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, в останньому випадку як мілко подрібнений порошок. Інгалятор сухого порошку може бути одно-дозовим або багато-дозовим та може застосовувати сухий порошок або капсули з порошком.

Дозувальні інгалятори, розпилювачі та інгалятори сухого порошку є добре відомими та різні з таких пристроїв є доступними.

Винахід крім того стосується комбінованих терапій, де сполуку винаходу або фармацевтичну композицію або композицію, що містить сполуку винаходу, застосовують одночасно або послідовно, або як комбінований препарат з терапевтичними засобами для лікування одного або більше перерахованих станів.

Зокрема, для лікування запальних хвороб, як-то (але без обмеження) ревматоїдний артрит, остеоартрит, астма, алергічний риніт, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD), псоріаз, та запальна хвороба кишечника, сполуки винаходу можуть бути комбінованими із засобами, перерахованими нижче.

Нестероїдні антизапальні засоби (далі NSAID), у тому числі неселективні інгібітори циклооксигеназ COX-1/COX-2, застосовувані місцево або системно (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти, як-то напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислот, індометацин, суліндак, азапропазон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин); селективні інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, лумаросоксиб, парекоксиб та еторисоксиб); донори інгібування нітроген оксид-цикло-оксигенази (CINOD); глюкокортикостероїди (що застосовують місцево, перорально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, або внутрішньосуглобово); метотрексат; лефлуномід; гідроксихлорхін; d-пеніциламін; ауронафін або інші парентеральні або пероральні препарати золота; аналгетики; діацереїн; внутрішньосуглобові, як-то похідні гіалуринової кислоти; та харчові добавки, як-то глюкозамін.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу разом з цитокіном або агоністом або антагоністом функції цитокіну (у тому числі засоби, котрі діють на сигнальні провідні шляхи цитокінів, як-то модулятори системи SOCS), у тому числі альфа-, бета-, та гамма-інтерферони; інсуліно-подібний фактор росту типу I (IGF-1); інтерлейкіни (IL), у тому числі IL-1-17, та антагоністи або інгібітори інтерлейкінів, як-то анакіра; інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ), як-то анти-TNF-моноклональні антитіла (наприклад, інфліксимаб; адалімумаб, та CDP-870) та антагоністи рецепторів TNF, у тому числі молекули імуноглобуліну (як-то етанерцепт) та засоби низької молекулярної маси, як-то пентоксифілін.

На додаток винахід стосується комбінації сполуки винаходу з В-лімфоцитами націлювання моноклональних антитіл (як-то CD20 (ритуксимаб),

MRA-aLI6R та Т-лімфоцитами, CTLA4-Ig, HuMax 11-15).

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу з модулятором функції рецептору хемокіну, як-то антагоніст CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для родини C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для родини C-X-C) та CX<sub>3</sub>CR1 для родини C-X<sub>3</sub>-C.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу з інгібітором матриксних металопротеаз (MMP), як-то, стромелізини, колагенази, та желатинази, а також агреканази; особливо колагеназа-1 (MMP-1), колагеназа-2 (MMP-8), колагеназа-3 (MMP-13), стромелізин-1 (MMP-3), стромелізин-2 (MMP-10), та стромелізин-3 (MMP-11) та MMP-9 та MMP-12, у тому числі засоби, як-то доксициклін.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та інгібітору біосинтезу лейкотриєну, інгібітор 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоніст активувального білку 5-ліпоксигенази (FLAP) як-то; зилейтон; АБТ-761; фенлейтон; тепоксалін; аббот-79175; аббот-85761; N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонамід; 2,6-ді-трет-бутилфенолгідрозони; метокситетрагідропірани, як-то Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; заміщена піридинілом сполука 2-ціанонафталіну, як-то L-739,010; сполука 2-ціанохіноліну, як-то L-746,530; або сполука індолу або хіноліну, як-то МК-591, МК-886, та BAY×1005.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та антагоністу рецептору лейкотриєнів (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, та LTE<sub>4</sub>, вибраного з групи: фенотіазин-3-іс, як-то L-651,392; амідносполуки, як-то CGS-25019с; бензоксаламіни, як-то онтазолост; бензенкарбоксимідаміди, як-то BIII 284/260; та сполуки, як-то зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A), та BAY×7195.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та інгібітору фосфодіестерази (PDE), як-то метилксантанін, у тому числі теофілін та амінофілін; селективний інгібітор ізоферменту PDE, у тому числі інгібітор PDE4 ізоформи PDE4D, або інгібітор PDE5.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та антагоністу рецептору гістаміну типу 1, як-то цетризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемізол, азеластин, левокабастин, хлорфенірамін, прометазин, циклізин, або мізоластин; застосовувані перорально, місцево або парентерально.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та інгібітору протонного насосу (як-то омепразол) або гастрозахисного антагоністу рецептору гістаміну типу 2.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та антагоністу рецептору гістаміну типу 4.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та агоністу адреноцептору альфа-1/альфа-2 судинозвужувального симпатого-

міметичного засобу, як-то пропілгекседрин, фенілфрин, фенілпропаноламін, ефедрин, псевдоефедрин, нафазолін гідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид, тетрагідрозолін гідрохлорид, ксилометазолін гідрохлорид, трамазолін гідрохлорид або етилнорепінфрин гідрохлорид.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та агоністу бета-адреноцептору (у тому числі підтипів бета-рецептору 1-4), як-то ізопреналін, салбутамол, формотерол, салматерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерол мезилат, пірбутерол, або індакатерол або його хіральний енантіомер.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та хрому, як-то натрій хромоглікат або натрій недокроміл.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу із глюкокортикоїдом, як-то флунізолід, тріамцінолон ацетонід, беклометазон дипропіонат, будезонід, флутиказон пропіонат, циклезонід або мометазон фуруат.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу із засобом, що модулює рецептор ядерного гормону, як-то PPAR.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу разом із імуноглобуліном (Ig) або препаратом, антагоністом або антитілом Ig, що модулює функцію Ig, як-то анти-IgE (наприклад, омалізумаб).

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та ще одного системного або місцево-застосовуваного антизапального засобу, як-то талідомід або його похідне, ретиноїд, дитранол або кальципотріол.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та комбінації аміносаліцилатів та сульфамідину, як-то сульфасалазин, месалазин, балсалазид та олсалазин; та імуномодуляторів, як-то тіопурини, та кортикостероїдів, як-то будезонід.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу разом із антибактеріальним засобом, як-то похідне пеніциліну, тетрацилін, макролід, бета-лактам, флуорхінолон, метронідазол, інгаляційний аміноглікозид; антивірусний засіб, у тому числі ацикловір, фамцикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофовір, амантадин, римантадин, рибавірин, занамавір та озелтамавір; інгібітор протеази, як-то індінавір, нелфінавір, ритонавір, та сахінавір; нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, як-то диданозин, ламівудин, ставудин, залцитабін або зидовудин; або не-нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, як-то невірапін або ефавіренз.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та серцево-судинного засобу, як-то блокатор каналу кальцію, блокатор бета-адреноцептору, інгібітор ферменту перетворення ангіотензину (ACE), антагоніст рецептору ангіотензину-2; засіб зниження ліпиду, як-то статин або фібрат; модулятор морфології клітин крові, як-то пентоксифілін; тромболітик, або антикоагулянт, як-то інгібітор агрегації тромбоцитів.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та засобу ЦНС, як-то анти-

депресант (як-то сертралін), проліки проти паркінсонізму (як-то депреніл, L-допа, ропінірол, праміпексол, інгібітор MAOB, як-то селегін та разагілін, інгібітор comP, як-то тасмар, інгібітор A-2, інгібітор перепоглинання допаміну, антагоніст NMDA, агоніст нікотину, агоніст допаміну або інгібітор нейрональної нітроген-оксид-синтази), або проліки проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, ривастигмін, такрин, інгібітор COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу та засобу для лікування гострого або хронічного болю, як-то центрально або периферійно діючого аналгетика (як-то, опіюїд або його похідне), карбамазепін, фенітоїн, натрій валпроат, амітриптилін або інші антидепресанти, парацетамол, або нестероїдний антизапальний засіб.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу разом із парентерально або місцево застосовуваним (у тому числі інгаляцією) локальним анестетиком, як-то лігнокаїн або його похідне.

Сполуку заявленого винаходу можна також застосовувати у комбінації із анти-остеопорозним засобом, у тому числі гормональним засобом, як-то ралоксифен, або біфосфонатом, як-то алендронат.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу разом з вибраним з групи: а: (i) інгібітор триптази; (ii) антагоніст фактору активування тромбоцитів (PAF); (iii) інгібітор ферменту перетворення інтерлейкіну (ICE); (iv) інгібітор IMPDH; (v) інгібітори адгезії молекул, у тому числі антагоніст VLA-4; (vi) катепсин; (vii) інгібітор кінази, як-то інгібітор тирозинкінази (як-то Btk, Itk, Jak3 або MAP, наприклад, Гефітиніб або Іматиніб мезилат), серин/треонін-кінази (як-то інгібітор MAP-кінази, як-то p38, JNK, білкової кінази A, B або C, або IKK), або кінази, задіяної у регулюванні клітинного циклу (як-то залежна від цикліну кіназа); (viii) інгібітор глюкоза-6 фосфат-дегідрогенази; (ix) антагоніст рецептору кініну-B1. - або B2.; (x) засіб проти подагри, наприклад, колхіцин; (xi) інгібітор ксантин-оксидази, наприклад, алопуринол; (xii) урикозуричний засіб, наприклад, пробенецид, сульфінпіразон або бензбромарон; (xiii) стимулятор секреції гормону росту; (xiv) трансформувальний фактор росту (TGFP); (xv) похідний від тромбоцитів фактор росту (PDGF); (xvi) фактор росту фібробластів, наприклад, основний фактор росту фібробластів (bFGF); (xvii) фактор стимулювання колоній гранулоцит-макрофагів (GM-CSF); (xviii) крем капсаїцину; (xix) антагоніст рецептору тахікініну NK1 або NK3, як-то NKP-608C, SB-233412 (талнетант) або D-4418, (xx) інгібітор еластази, як-то UT-77 або ZD-0892; (xxi) інгібітор ферменту перетворення TNF-альфа (TACE); (xxii) інгібітор індукованої нітроген-оксидом синтази (iNOS); (xxiii) молекула гомологічного рецептору хемоатрактанта, експресована на клітинах TH2, (як-то антагоніст CRTH2); (xxiv) інгібітор P38; (xxv) засіб, що модулює функцію Toll-подібних рецепторів (TLR), (xxvi) засіб, що модулює активність пуринергічних рецепторів, як-то P2X7; або (xxvii) інгібітор транск-



рипційного фактору активування, як-то NFκB, API, або STATS.

Сполуку винаходу можна також застосовувати у комбінації із існуючим терапевтичним засобом для лікування раку, наприклад, придатні засоби охоплюють:

(i) антипроліферативні/антинеопластичні проліки або їх комбінацію, як застосовувано в онкології, як-то алкілувальний засіб (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид або нітрозосечовина); антиметаболіт (наприклад, антифолат, як-то флуорпіримідин типу 5-флуорурацилу або тегафур, ралітрексед, метотрексат, цитозин арабінозид, гідроксисечовина, гем-цитабін або паклітаксел); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрациклін, як-то адриаміцин, блеомицин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиномицин або мітраміцин); антимітотичний засіб (наприклад, алкалоїд вінка, як-то вінкрестин, вінбластин, віндезин або вінорелбін, або таксоїд, як-то таксол або таксотер); або інгібітор топоізомераз (наприклад, епаподофілотоксин, як-то етопозид, теніпозид, амсарин, топотекан або камптотецин);

(ii) цитостатичний засіб, як-то антиестрогенний (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен або йодоксифен), даун-регулятор рецептору естрогену (наприклад, фулвестрант), антиандрогенний (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід або ципротерон ацетат), антагоніст LHRH або агоніст LHRH (наприклад, гoserelin, лейпрорелін або бусерелін), прогестоген (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітор ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, воразол або екземкстан) або інгібітор 5α-редуктази, як-то фінастерид;

(iii) засіб, котрий інгібує інвазію ракових клітин (наприклад, інгібітор металопротеїнази типу матриастат або інгібітор функції активатору рецептору плазміногену урокінази);

(iv) інгібітор функції фактору росту, наприклад: фактору росту антитіл (наприклад, анти-erbB2-антитіло трастузумаб, або анти-erbB1-антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітор фарнезилтрансферази, інгібітор тирозинкінази або інгібітор серин/треонін-кінази, інгібітор родини епідермального фактору росту (наприклад, інгібітор родини EGFR тирозинкінази, як-то N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітиніб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) або 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), інгібітор родини похідних від тромбоцитів факторів росту, або інгібітор родини факторів росту гепатоцитів;

(v) антиангіогенний засіб, як-то котрий інгібує дію судинного ендотеліального фактору росту (наприклад, антисудинне антитіло до фактору росту ендотеліальних клітин бевацизумаб, сполука, розкрита у WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 або WO 98/13354), або сполука, що працює за ще

одним механізмом (наприклад, ліномід, інгібітор функції інтегрину αvβ3 або ангіостатин);

(vi) засіб пошкодження судин, як-то комбретастатин A4, або сполука, розкрита у WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 або WO 02/08213;

(vii) засіб, застосовуваний у антисенсовій терапії, наприклад, спрямований на одну з цілей, перерахованих вище, як-то ISIS 2503, анти-рас антисенс;

(viii) засіб, застосовуваний у підході генної терапії, наприклад, підходи для заміни аберантних генів, як-то аберантний p53 або аберантний BRCA1 або BRCA2, GDEPT (ген-спрямований фермент терапії проліками) підходи, як-то, застосовуючи цитозин-деаміназу, тимідин-кіназу або бактеріальний фермент нітроредуктазу та підходи для збільшення толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, як-то резистентності до генної терапії; або

(ix) засіб, застосовуваний у імунотерапевтичному підході, наприклад, підходи ex vivo та in vivo для збільшення імуногенності клітин пухлин пацієнта, як-то трансфекція цитокінами, як-то інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимулювання колоній гранулоцит-макрофагів, підходи для зменшення анергії Т-клітин, підходи, застосовуючи трансфектовані імунні клітини, як-то цитокін-трансфектовані дендритні клітини, підходи, застосовуючи цитокін-трансфектовані лінії клітин пухлин та підходи, застосовуючи анти-ідіотипові анти-тіла.

У наступному втіленні заявлений винахід стосується фармацевтичного продукту, що містить у комбінації, першу активну складову, котрою є сполука формули (I) яку вище описано, та принаймні одну наступну активну складову, вибрану з групи:

- інгібітор фосфодіестерази,
- агоніст адреноцептору β2.,
- модулятор функції рецептору хемокіну,
- інгібітор функції кінази,
- інгібітор протеази,
- агоніст стероїдного глюкокортикоїдного рецептору, та
- агоніст нестероїдного глюкокортикоїдного рецептору.

Фармацевтичним продуктом згідно з цим втіленням може, наприклад, бути фармацевтична композиція, що містить першу та наступні активні складові у суміші. Альтернативно, фармацевтичний продукт може, наприклад, містити першу та наступні активні складові в окремих фармацевтичних препаратах, придатних для одночасного, послідовного або окремого застосування до пацієнта, який цього потребує.

Фармацевтичний продукт цього втілення має певне застосування у лікуванні респіраторних хвороб, як-то астма, COPD або риніт.

Приклади інгібітору фосфодіестерази, що можна застосовувати у фармацевтичному продукті згідно з цим втіленням, охоплюють інгібітор PDE4, як-то інгібітор ізоформи PDE4D, інгібітор PDE3 та інгібітор PDE5. Приклади охоплюють сполуки

(Z)-3-(3,5-дихлор-4-піридил)-2-[4-(2-інданілокси-5-метокси-2-піридил)пропенніл]трил,

N-[9-аміно-4-оксо-1-феніл-3,4,6,7-тетрагідропіроло[3,2,1-jk][1,4]бензодіазеріп-3(R)-іл]піридин-3-карбоксамід (CI-1044),  
3-(бензилокси)-1-(4-флуорбензил)-N-[3-(метилсульфоніл)феніл]-1Н-індол-2-карбоксамід, (1S-екзо)-5-[3-(біцикло[2,2,1]гепт-2-ілокси)-4-метоксифеніл]тетрагідро-2(1H)-піримідинон (Атизорам),

N-(3,5,дихлор-4-піридиніл)-2-[1-(4-флуорбензил)-5-гідрокси-1Н-індол-3-іл]-2-оксоацетамід (AWD-12-281),

β-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-1,3-дигідро-1,3-діоксо-2Н-ізоіндол-2-пропанамід (CDC-801),

N-[9-метил-4-оксо-1-феніл-3,4,6,7-тетрагідропіроло[3,2,1-jk][1,4]бензодіазеріп-3(R)-іл]піридин-4-карбоксамід (CI-1018),

цис-[4-ціано-4-(3-циклопентилокси)-4-метоксифеніл]циклогексан-1-карбонова кислота (циломаст),

8-аміно-1,3-біс(циклопропілметил)ксантин (ципамфілін),

N-(2,5-дихлор-3-піридиніл)-8-метокси-5-хінолінкарбоксамід (D-4418),

5-(3,5-ді-трет-бутил-4-гідроксибензиліден)-2-імінотіазолідин-4-он (дарбуфелон),

2-метил-1-[2-(1-метилетил)піразоло[1,5-a]піридин-3-іл]-1-пропанон (ібудиласт),

2-(2,4-дихлорфенілкарбоніл)-3-ureidобензофуран-6-іл метансульфонат (Піриміласт),

(-)-(R)-5-(4-метокси-3-пропоксифеніл)-5-метилоксазолідин-2-он (Мезопрам),

(-)-цис-9-етокси-8-метокси-2-метил-1,2,3,4,4а,10b-гексагідро-6-(4-діізопропіламінокарбонілфеніл)-бензо[с][1,6]нафтиридин (пумафентрин),

3-(циклопропілметокси)-N-(3,5-дихлор-4-піридил)-4-(дифлуорметокси)бензамід (Рофлуміласт),

N-оксид рофлуміласту,

5,6-діетоксибензо[b]тіофен-2-карбонова кислота (тибенеласт)

2,3,6,7-тетрагідро-2-(мезитиліміно)-9,10-диметокси-3-метил-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (трехінцин) та

3-[[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-метил]-N-етил-8-(1-метилетил)-3Н-пурин-6-амін (V-11294A).

Приклади агоністу β<sub>2</sub>-адреноцептору, що можна застосовувати у фармацевтичному продукті згідно з цим втіленням, охоплюють метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, альбутерол, салбутамол (наприклад, як сульфат), формотерол (наприклад, як фумарат), салметерол (наприклад, як ксинафоат), тербуталін, орципреналін, бітолтерол (наприклад, як мезилат), пірбутерол або індакатерол. Агоніст β<sub>2</sub>-адреноцептору цього втілення може бути довгодіючим β<sub>2</sub>-агоністом, як-то, салметерол (наприклад, як ксинафоат), формотерол (наприклад, як фумарат), бамбутерол (наприклад, як гідрохлорид), кармоторол (ТА 2005, або 2(1H)-Хінолон, 8-гідрокси-5-[1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1-метилетил]-аміно]етил]-моногогідрохлорид, [R-(R\*,R\*)] також ідентифікований Chemical

Abstract Service Registry Number 137888-11-0 та розкритий у патенті США №4,579,854), індакатерол (CAS по 312753-06-3; QAB-149), похідні форманіліду наприклад, 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(форміламіно)-4-гідроксифеніл]-2-гідроксietил)аміно]гексил]окси)-бутил)-бензенсульфонамід як розкрито у WO 2002/76933, бензенсульфонамід похідні наприклад, 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідрокси-метил)феніл]етил)аміно]-гексил]окси)бутил)бензенсульфонамід як розкрито у WO 2002/88167, агоністи рецепторів ариланіліну, як розкрито у WO 2003/042164 та WO 2005/025555, похідні індолу, як розкрито у WO 2004/032921 та US 2005/222144, та сполуки GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 та GSK 678007.

Приклади модулятору функції і рецептору хемокіну, що можна застосовувати у фармацевтичному продукті згідно з цим втіленням, охоплюють антагоніст рецептору CCR1.

Приклади інгібітору функції кінази, що можна застосовувати у фармацевтичному продукті згідно з цим втіленням, охоплюють інгібітор p38 кінази та інгібітор IKK.

Приклади інгібітору протеази, що можна застосовувати у фармацевтичному продукті згідно з цим втіленням, охоплюють інгібітор нейтрофіл-еластази або інгібітор MMP12.

Приклади агоністу стероїдного глюкокортикоїдного рецептору, що можна застосовувати у фармацевтичному продукті згідно з цим втіленням, охоплюють будезонід, флутиказон (наприклад, як пропіонат-естер), мометазон (наприклад, як фуорат-естер), беклометазон (наприклад, як 17-пропіонат або 17,21-дипропіонат-естери), циклезонід, лотепреднол (як наприклад, етабонат), етипреднол (як наприклад, диклоацетат), тріамцинолон (наприклад, як ацетонід), флунізолід, зотиказон, флумоксонід, рофлепонід, бутиксокор (наприклад, як пропіонат-естер), преднізолон, преднізон, типредан, стероїдні естери наприклад, 6α,9α-дифлуор-17α-[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11β-гідрокси-16α-метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17β-карботіонової кислоти S-флуорметил-естер, 6α,9α-дифлуор-11β-гідрокси-16α-метил-3-оксо-17α-пропіонілокси-андроста-1,4-дієн-17β-карботіонової кислоти S-(2-оксо-тетрагідро-фуран-3S-іл) естер та 6α,9α-дифлуор-11β-гідрокси-16α-метил-17α-[(4-метил-1,3-тіазол-5-карбоніл)окси]-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17β-карботіонової кислоти S-флуорметил-естер, стероїдні естери згідно із DE 4129535, стероїди згідно із WO 2002/00679, WO 2005/041980, або стероїди GSK 870086, GSK 685698 та GSK 799943.

Приклади модулятору агоністу нестероїдного глюкокортикоїдного рецептору, що можна застосовувати у фармацевтичному продукті згідно з цим втіленням, охоплюють описані у WO2006/046916.

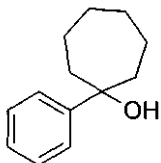
Заявлений винахід далі ілюстровано необмежувальними прикладами.

У прикладах спектри ЯМР вимірювали на спектрометрі Varian Unity Inova при протонній частоті 300 або 400 МГц. МС-спектри вимірювали на спектрометрі Agilent 1100 MSD G1946D або Hewlett

Packard HP1100 MSD G1946A. Розділення препаративною BHPX були проведені, застосовуючи колонку Waters Symmetry або Xterra, застосовуючи 0,1 % водну трифлуороцтову кислоту: ацетонітрил, 0,1 % водний аміак: ацетонітрил або 0,1 % амоній ацетат: ацетонітрил як елюент. SCX та IMH<sub>2</sub>-смоли отримували від Varian Incorporated. IUPAC назви створювали, застосовуючи ACDLabs Name Computer Program.

Приклад 1: (3R)-3-(((1-Фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан

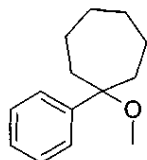
а) 1-Фенілциклогептанол



До магнію (1,2 г) у безводному тетрагідрофурані (60 мл) під азотом додавали кристал йоду, а потім бромбензен (7,85 г) при такій швидкості, щоб підтримувати стійке кипіння реакційної суміші під зворотним холодильником. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, тоді додавали циклогептанон (4,48 г). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали насичений водний амоній хлорид (10 мл) та реакційну суміш розподіляли між водою (100 мл) та ізогексаном (100 мл). Органічний шар сушили безводним магній сульфатом та випарювали, отримуючи підзаголовну сполуку (7,6 г) як олію.

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53-7,47 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 2,07 (ddd, 2H), 1,97-1,50 (m, 11H).

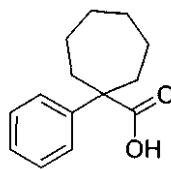
б) 1-Метокси-1-фенілциклогептан



1-Фенілциклогептанол (Приклад 1а) (7,6 г) розчиняли у тетрагідрофурані (100 мл) та натрій гідрид (60 % у олії, 2,0 г) додавали. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 5 хвилин та додавали йодметан (7,1 г). Суміш підтримували при 60 °C протягом ночі та тоді ще додавали натрій гідрид (60 % у олії, 2,0 г) та йодметан (7,1 г) та реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 70 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою (100 мл) та ізогексаном (100 мл) та органічний шар відділяли, сушили безводним магній сульфатом та випарювали, отримуючи підзаголовну сполуку (11,31 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,37 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,12-1,88 (m, 4H), 1,88-1,45 (m, 8H).

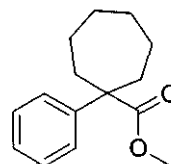
с) 1-Фенілциклогептанкарбонова кислота



Калій (2,62 г) та натрій (0,52 г) гріли разом при 120 °C у мінеральній оливі під азотом протягом 30 хвилин та тоді охолоджували до кімнатної температури. Оливу видаляли та замінювали етером (100 мл) та 1-метокси-1-фенілциклогептан (Приклад 1b) (4,9 г) додавали та реакційну суміш перемішували під азотом протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до -78 °C та твердий карбон діоксид (~20 г) додавали із перемішування. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та вод (150 мл) додавали обережно під азотом. Водний шар відділяли, нейтралізували концентрованою хлоридною кислотою та екстрагували діетил-етером (150 мл). Органічний шар сушили безводним магній сульфатом та випарювали, отримуючи підзаголовну сполуку (4,15 г) як олію.

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,20 (m, 5H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,76-1,47 (m, 8H).

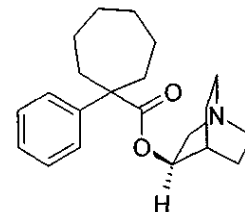
д) Метил 1-фенілциклогептанкарбоксилат



1-Фенілциклогептанкарбонову кислоту (Приклад 1с) (4,15 г) гріли при кипінні під зворотним холодильником у метанолі (150 мл) та концентрованої хлоридної кислоти (5 мл) протягом 24 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в етері (100 мл), промивали водою (100 мл), насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату (50 мл) та водою (100 мл), сушили безводним магній сульфатом та випарювали, отримуючи підзаголовну сполуку (3,5 г) як олію.

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,18 (m, 5H), 3,63 (s, 3H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 8H).

Приклад 1 (3R)-3-(((1-Фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан



Метил 1-фенілциклогептанкарбоксилат (Приклад 1d) (1,0 г) та (R)-хінуклідин-3-ол, комерційно доступні від Acros Organics<sup>1</sup>, (0,39 г) гріли при кипінні під зворотним холодильником у гептані (50 мл), що містить натрій (~5 мг) в апараті Дина-Старка протягом 24 годин. Гептан (20 мл) замінювали толуеном (20 мл) та гріли при кипінні під зво-

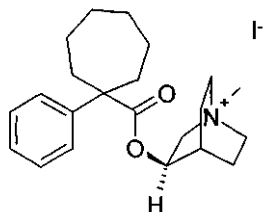
ротним холодильником ще протягом 3 діб. Реакційну суміш розподіляли між водою (50 мл) та етером (50 мл) та етерний шар відділяли, сушили безводним магній сульфатом та випарювали. Сирій продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/триетиламін (99/1), отримуючи заголовну сполуку (0,83 г) як олію.

Кількість другорядного (S) ізомеру у (R)-хінуклідин-3-олі оцінювали, застосовуючи хіральну ВЕРХ, як менше, ніж 0,5 %.

m/e 328 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,27 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 3,12 (ddd, 1H), 2,79-2,32 (m, 7H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,70-1,34 (m, 12H).

Приклад 2: (3R)-1-Метил-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан йодид

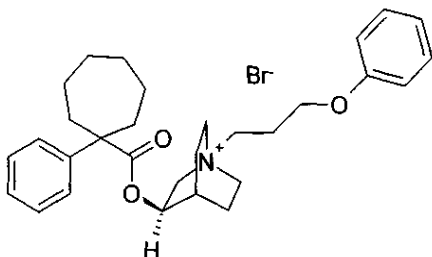


До (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,78 г) в ацетонітрилі (30 мл) додавали йодметан (0,8 мл). Після стояння протягом ночі розчинник видаляли та залишок сушили під високим вакуумом і розтирали у порошок з етером, отримуючи заголовну сполуку (847 мг).

m/e 342 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (299,947 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,39-7,29 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 3,83 (ddd, 1H), 3,44-3,19 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,46-2,24 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 2H), 2,03-1,76 (m, 3H), 1,75-1,41 (m, 10H).

Приклад 3: (3R)-1-(3-Феноксипропіл)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



До (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,15 г) в ацетонітрилі (2 мл) додавали 3-феноксипропілбромід (0,197 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 36 годин та ацетонітрил видаляли. Твердий продукт розтирали у порошок двічі з етилацетатом/ізогексан фільтрували та сушили, отримуючи заголовну сполуку (140 мг).

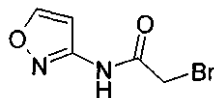
m/e 462 [M]<sup>+</sup>

Приклад 4: (3R)-1-[2-(Ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

<sup>1</sup>H ЯМР (299,947 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45-7,19 (m, 7H), 7,03-6,90 (m, 3H), 5,07 (s, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,54-3,27 (m, 3H), 3,19 (d, 1H), 3,12-2,92 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 4H), 2,24-1,79 (m, 7H), 1,78-1,41 (m, 10H).

Приклад 4: (3R)-1-[2-(Ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

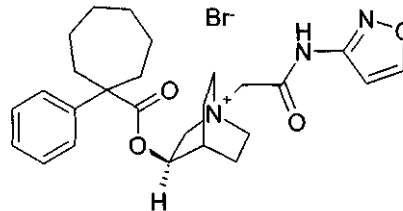
а) 2-Бром-N-ізоксазол-3-іл-ацетамід



3-Аміноізоксазол (1,14 г) розчиняли у дихлорметані (50 мл) та додавали калій карбонат (3,74 г). Бромацетилхлорид (1,12 мл) додавали повільно з перемішуванням та суспензію перемішували протягом ночі. Реакційну суміш промивали водою (2×50 мл), сушили та випарювали. Продукт перекристалізовували з суміші дихлорметан/ізогексан, отримуючи підзаголовну сполуку (2,3 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,03 (s, 2H).

(3R)-1-[2-(Ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

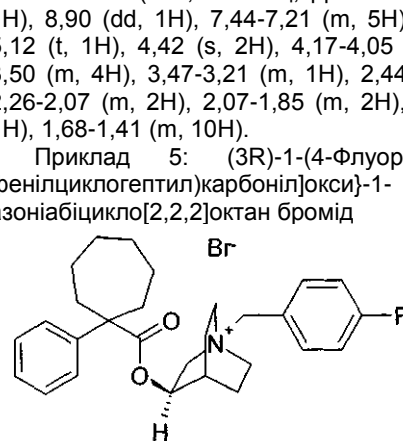


До (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,12 г) в ацетонітрилі (3 мл) додавали 2-бром-N-ізоксазол-3-іл-ацетамід (Приклад 4а) (75 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під зменшеним тиском. Твердий продукт перекристалізовували двічі з етилацетату, фільтрували та сушили, отримуючи заголовну сполуку (140 мг).

m/e 452 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (299,947 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H), 7,44-7,21 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,73-3,50 (m, 4H), 3,47-3,21 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,26-2,07 (m, 2H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,68-1,41 (m, 10H).

Приклад 5: (3R)-1-(4-Флуорбензил)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



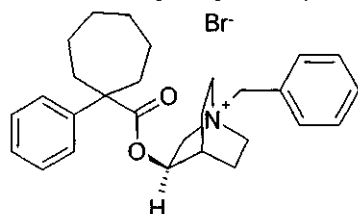
До (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,15 г) в ацетонітрилі (2 мл) додавали 4-флуорбензилбромід (0,197 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 36 годин та ацетонітрил видаляли. Твердий продукт розтирали у порошок двічі з етилацетатом/ізогексан фільтрували та сушили, отримуючи заголовну сполуку (140 мг).

азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,1 г) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 4-флуорбензилбромід (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під зменшеним тиском. Твердий продукт перекристалізовували з етилацетату/ізогексану, фільтрували, промивали етилацетатом/ізогексаном та сушили, отримуючи заголовну сполуку (120 мг).

$m/e$  436  $[M]^+$

$^1H$  ЯМР (299,947 МГц,  $DMCO-D_6$ )  $\delta$  7,55 (dd, 2H), 7,42-7,18 (m, 7H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,47-3,21 (m, 3H), 3,20-3,08 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,42-2,19 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 2,01-1,76 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 1H), 1,61-1,39 (m, 10H).

Приклад 6: (3R)-1-Бензил-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

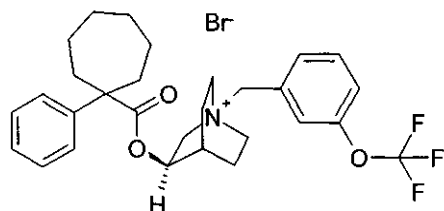


До (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,1 г) в ацетонітрилі (5 мл) додавали бензилбромід (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під зменшеним тиском. Твердий продукт перекристалізовували з етилацетату/ізогексану, фільтрували, промивали невеликою кількістю етилацетату/ізогексану та сушили, отримуючи заголовну сполуку (145 мг).

$m/e$  418  $[M]^+$

$^1H$  ЯМР (299,947 МГц,  $DMCO-D_6$ )  $\delta$  7,60-7,45 (m, 5H), 7,37-7,13 (m, 5H), 5,12-4,98 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,48-3,26 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,10-2,93 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 2,01-1,77 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 10H).

Приклад 7: (3R)-3-[[1-Фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-[3-(трифлуорметокси)бензил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



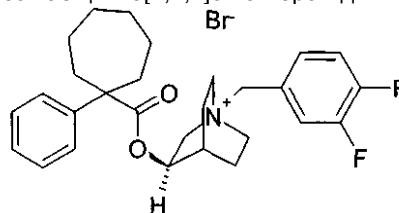
До (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,1 г) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 3-трифлуорметоксибензилбромід (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під змен-

шеним тиском. Твердий продукт перекристалізовували з етилацетату/ізогексану, фільтрували, промивали етилацетатом/ізогексаном та сушили, отримуючи підзаголовну сполуку (160 мг).

$m/e$  502  $[M]^+$

$^1H$  ЯМР (299,947 МГц,  $DMCO-D_6$ )  $\delta$  7,44 (t, 1H), 7,36-7,17 (m, 3H), 7,17-7,01 (m, 5H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 3H), 3,20 (d, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,46-2,20 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 10H).

Приклад 8: (3R)-1-(3,4-Дифлуорбензил)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

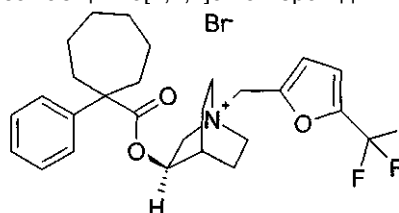


До (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,1 г) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 3,4-дифлуорбензилбромід (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під зменшеним тиском. Твердий продукт перекристалізовували з етилацетату/ізогексану, фільтрували, промивали етилацетатом/ізогексаном та сушили, отримуючи заголовну сполуку (100 мг).

$m/e$  454  $[M]^+$

$^1H$  ЯМР (299,947 МГц,  $DMCO-D_6$ )  $\delta$  7,70-7,55 (m, 2H), 7,42-7,19 (m, 6H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,48-3,25 (m, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,03-1,76 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,61-1,44 (m, 10H).

Приклад 9: (3R)-3-[[1-Фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-[[5-(трифлуорметил)-2-фурил]метил]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

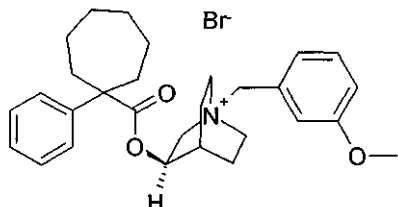


До (3R)-3-[[1-фенілциклогептил]карбоніл]окси-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,1 г) в ацетонітрилі (2,5 мл) додавали 2-трифлуорметил-5-бромметил фуран (0,12 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під зменшеним тиском. Твердий продукт перекристалізовували з етилацетату/ізогексану, фільтрували, промивали етилацетатом / ізогексаном та сушили, отримуючи підзаголовну сполуку (47 мг).

$m/e$  476  $[M]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (299,947 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,43-7,39 (m, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,51-3,27 (m, 3H), 3,22 (d, 1H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,43-2,22 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,64-1,38 (m, 10H).

Приклад 10: (3R)-1-(3-Метоксибензил)-3-(((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

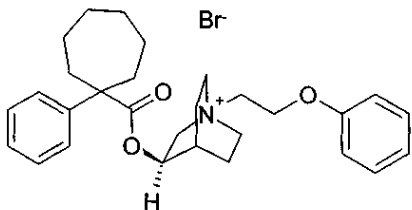


До (3R)-3-(((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,1 г) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 3-метоксибензилбромід (0,15 мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під зменшеним тиском. Залишок розчиняли в етилацетаті та осаджували ізогексаном, та супернатант, що містить непрореагований бензилбромід обережно відділяли. Залишок сушили, отримуючи підзаголовну сполуку (52 мг).

m/e 448  $[M]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (299,947 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,44 (t, 1H), 7,36-7,17 (m, 5H), 7,17-7,01 (m, 3H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,28 (m, 3H), 3,20 (d, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,46-2,20 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 10H).

Приклад 11: (3R)-1-(2-Феноксіетил)-3-(((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

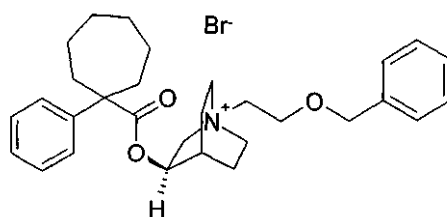


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-(((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-феноксіетилбромід.

m/e 448  $[M]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (299,947 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,45-7,12 (m, 7H), 7,10-6,90 (m, 3H), 5,14-4,99 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 2H), 4,09-3,92 (m, 1H), 3,81-3,64 (m, 1H), 3,63-3,44 (m, 2H), 3,23-3,05 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 4H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,65-1,41 (m, 8H).

Приклад 12: (3R)-1-[2-(Бензилокси)етил]-3-(((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



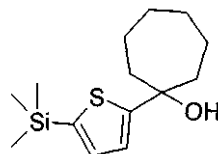
Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-(((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та [(2-брометокси)метил]бензен.

t/e 462  $[M]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,41-7,28 (m, 9H), 7,26-7,21 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 4H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,63-1,41 (m, 8H).

Приклад 13: (3R)-1-[2-(Ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-(((1-(2-тієніл)циклопентил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

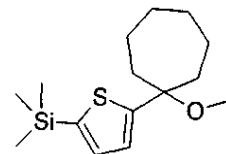
а) 1-[5-(Триметилсиліл)-2-тієніл]циклопентанол



До 1,4 дибромтіофену (8,46 г) в етері (125 мл) додавали бутиллітій у гексані (14 мл 2,5 М розчин) при  $-78^\circ\text{C}$  під азотом. Через 15 хвилин хлортриметилсилан (3,8 г) додавали. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури перемішували протягом 30 хвилин та охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ . Бутиллітій у гексані (14 мл 2,5 М розчин) додавали та через 15 хвилин додавали циклопентанон (3,93 г). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Воду (50 мл) додавали та продукт екстрагували в ізогексан ( $2 \times 250$  мл), сушили та випарювали, отримуючи 1-[5-(Триметилсиліл)-2-тієніл]циклопентанол (9,4 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (299,946 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,21-1,98 (m, 4H), 1,90 (s, 1H), 1,85-1,40 (m, 8H), 0,30 (s, 9H).

б) [5-(1-Метоксициклопентил)-2-тієніл](триметил)силан

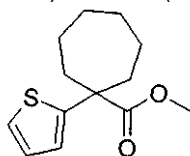


До 1-[5-(триметилсиліл)-2-тієніл]циклопентанолу (Приклад 13а) (9,4 г) у тетрагідрофурані (200 мл) додавали натрій гідрид (60 % у олії, 2,52 г). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин та додавали йодметан (8,05 г). Суміш перемішували при  $65^\circ\text{C}$  протягом ночі під зворотним холодильником та тоді додавали ще натрій гідрид (60 % у олії, 1,0 г) та йодметан (1 мл) та реакційну суміш перемішували при  $65^\circ\text{C}$  ще 24

години під зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували та додавали обережно воду (200 мл). Реакційну суміш екстрагували ізогексаном (2×200 мл) та органічний шар відділяли, сушили безводним магній сульфатом та випарювали, отримуючи підзаголовну сполуку (10,66 г), що містить трохи олії від натрій гідриду.

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,17 (dd, 2H), 2,04 (dd, 2H), 1,82-1,40 (m, 8H), 0,30 (s, 9H).

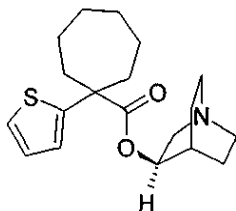
с) Метил 1-(2-тієніл)циклогептанкарбоксилат



Калій (1,42 г) та натрій (0,4 г) гріли разом при 120 °С у мінеральній оливі під азотом протягом 30 хвилин та тоді охолоджували до кімнатної температури. Оливу видаляли та замінювали етером (100 мл) та [5-(1-Метоксициклогептил)-2-тієніл](триметил)силан (Приклад 13b) (5,0 г) додавали та реакційну суміш перемішували під азотом протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до -78 °С та твердий карбон діоксид (~20 г) додавали з перемішуванням. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та додавали обережно воду (100 мл) під азотом. Коли метал розчинився, реакційну суміш виливали у ділительну лійку. Три шари утворилися з котрих середнім була сіль проміжної сполуки. Це випарювали до сухого стану і гріли при кипінні під зворотним холодильником у метанолі (125 мл) та концентрованій хлоридній кислоті (10 мл) протягом ночі. Метанол видаляли та воду (50 мл) додавали та продукт екстрагували етером (2×50 мл), сушили та випарювали. Продукт очищали на силікагелі, елюючи сумішшю ізогексан/2,5 % етилацетат. Доречну фракцію випарювали, отримуючи підзаголовну сполуку (1,9 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (dd, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,54 (dd, 2H), 2,10 (dd, 2H), 1,69-1,49 (m, 8H).

d) (3R)-1-(2-тієніл)циклогептанкарбоксилат

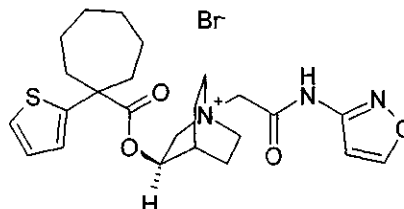


Метил 1-(2-тієніл)циклогептанкарбоксилат (Приклад 13с) (0,27 г) та (R)-хінуклідин-3-ол (0,288 г) гріли при кипінні під зворотним холодильником у толуені (100 мл), що містить натрій гідрид (~10 мг) в апараті Дина-Старка протягом 24 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою (50 мл) та етером (2×50 мл) та етерний шар відділяли, сушили безводним магній сульфатом та випарювали. Сирій продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилаце-

тат/триетиламін (99/1), отримуючи заголовну сполуку (0,24 г) як олію.

m/e 334 [M+H]<sup>+</sup>

е) (3R)-1-[2-(Ізоксазол-3-іламіно)-2-оксоетил]-3-({[1-(2-тієніл)циклогептил]карбоніл}окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

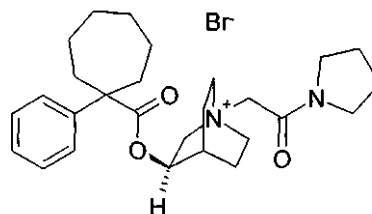


До (3R)-1-Азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-(2-тієніл)циклогептанкарбоксилат (Приклад 13d) (0,12 г) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 2-бром-N-ізоксазол-3-іл-ацетамід (Приклад 4a) (73,8 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та продукт кристалізували. Твердий продукт тричі перекристалізовували з етилацетату, фільтрували та сушили, отримуючи заголовну сполуку (103 мг).

m/e 458 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (299,947 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11,79 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,19-3,99 (m, 1H), 3,77-3,56 (m, 4H), 3,56-3,41 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,33-2,10 (m, 2H), 2,09-1,65 (m, 6H), 1,63-1,46 (m, 8H).

Приклад 14: (3R)-1-(2-Оксо-2-піролідин-1-ілетил)-3-({[1-(фенілциклогептил)карбоніл]окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

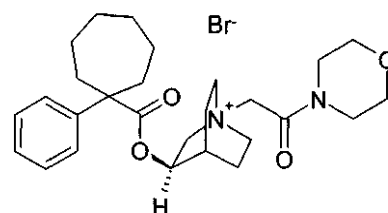


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-({[1-(фенілциклогептил)карбоніл]окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 1-(бромацетил)піролідин.

m/e 439 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,38-7,30 (m, 4H), 7,24 (tt, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,58 (t, 2H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 4H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 5H), 1,85-1,64 (m, 3H), 1,69-1,43 (m, 10H).

Приклад 15: (3R)-1-(2-Морфолін-4-іл-2-оксоетил)-3-({[1-(фенілциклогептил)карбоніл]окси}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

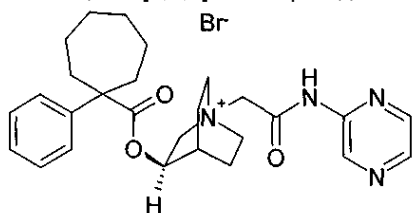


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 1-(бромацетил)морфолін.

m/e 455 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,38-7,30 (m, 4H), 7,25 (tt, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 8H), 3,46 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 10H).

Приклад 16: (3R)-1-[2-Оксо-2-(піразин-2-іламіно)етил]-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

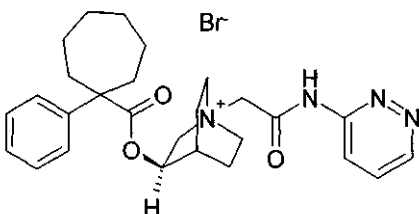


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-піразин-2-ілацетамід.

m/e 463 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11,37 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,50-8,46 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 4H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 3H), 2,25-2,04 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 8H).

Приклад 17: (3R)-1-[2-Оксо-2-(піридазин-3-іламіно)етил]-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



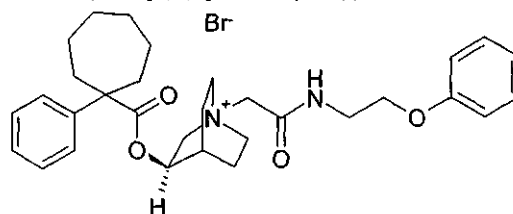
Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-піридазин-3-ілацетамід.

m/e 463 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,69-3,56 (m, 4H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,04-1,89 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 8H).

Приклад 18: (3R)-1-[2-Оксо-2-[(2-феноксіетил)аміно]етил]-3-[[[(1-

фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

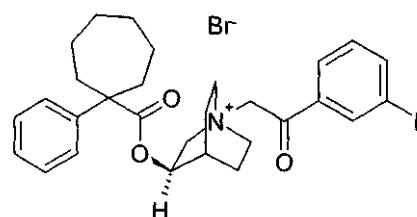


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-(2-феноксіетил)ацетамід.

m/e 505 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,82 (t, 1H), 7,38-7,21 (m, 7H), 6,98-6,91 (m, 3H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,12-3,97 (m, 4H), 3,64-3,46 (m, 4H), 3,37-3,27 (m, 3H), 3,18 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,65-1,44 (m, 8H).

Приклад 19: (3R)-1-[2-(3-Флуорфеніл)-2-оксоетил]-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

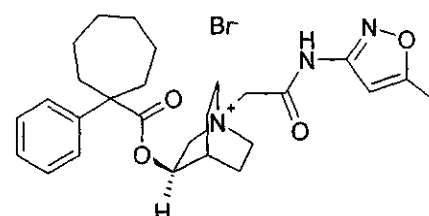


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-1-(3-флуорфеніл)етанон.

m/e 464 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,85-7,77 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,20-5,14 (m, 3H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 4H), 3,50-3,37 (m, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 3H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 8H).

Приклад 20: (3R)-1-[2-[(5-Метилізоксазол-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



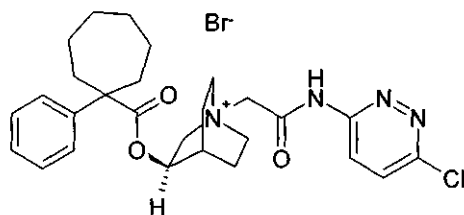
Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-(5-метилізоксазол-3-іл)ацетамід.

m/e 466 [M]<sup>+</sup>



$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 4H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,70-1,43 (m, 8H).

Приклад 21: (3R)-1-{2-[(6-Хлорпіридазин-3-іл)аміно]-2-оксоетил}-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

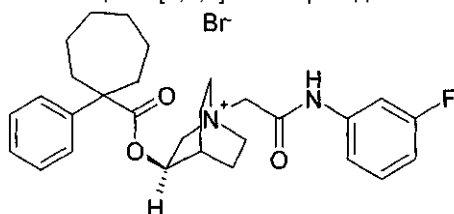


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-(6-хлорпіридазин-3-іл)ацетамід.

m/e 497  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  11,88 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 4H), 3,47-3,30 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,43 (m, 8H).

Приклад 22: (3R)-1-{2-[(3-Флуорфеніл)аміно]-2-оксоетил}-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

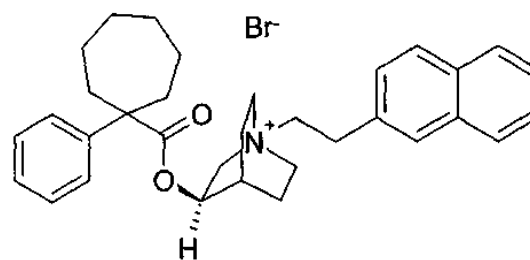


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-(3-флуорфеніл)ацетамід.

m/e 479  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  10,86 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 5,17-5,09 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 4H), 3,49-3,36 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 3H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,69-1,43 (m, 9H).

Приклад 23: (3R)-1-[2-(2-Нафтил)етил]-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

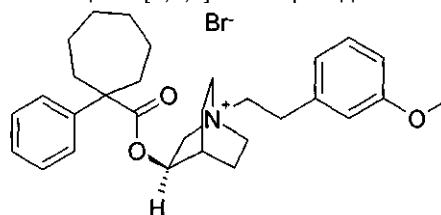


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-(2-брометил)нафталін.

m/e 482  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,40-7,31 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60-3,36 (m, 6H), 3,26 (d, 1H), 3,14-3,02 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,66-1,43 (m, 8H).

Приклад 24: (3R)-1-[2-(3-Метоксифеніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

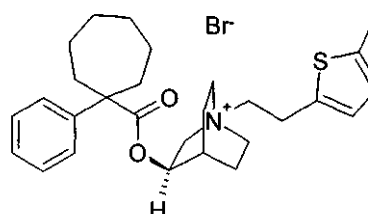


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 1-(2-брометил)-3-метоксибензен.

m/e 462  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,40-7,31 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 5H), 3,26 (d, 1H), 3,14-3,02 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,66-1,43 (m, 9H).

Приклад 25: (3R)-1-[2-(5-Метил-2-тієніл)етил]-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

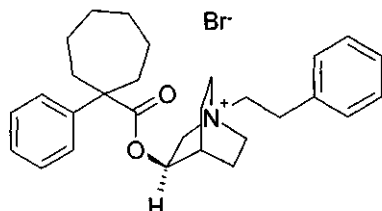


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-(2-брометил)-5-метилтіофен.

m/e 452  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,38-7,31 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,52-3,34 (m, 5H), 3,23 (d, 1H), 3,19-2,98 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,03-1,82 (m, 3H), 1,74-1,41 (m, 10H).

Приклад 26: (3R)-3-(((1-Фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-(2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

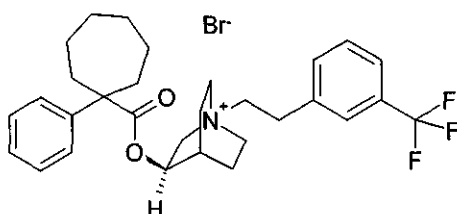


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та (2-брометил)бензен.

$m/e$  432  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,39-7,22 (m, 10H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,42 (t, 4H), 3,24 (d, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,05-1,82 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 9H).

Приклад 27: (3R)-3-(((1-Фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-{2-[3-(трифлуорметил)феніл]етил}-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

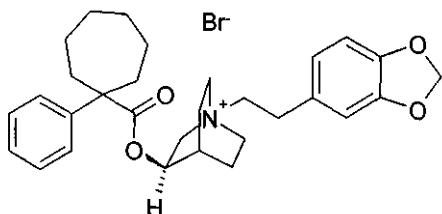


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 1-(2-брометил)-3-(трифлуорметил)бензен.

$m/e$  500  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,13-5,08 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,56-3,39 (m, 5H), 3,26 (d, 1H), 3,18-3,00 (m, 3H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,05-1,82 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,66-1,43 (m, 9H).

Приклад 28: (3R)-1-[2-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)етил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

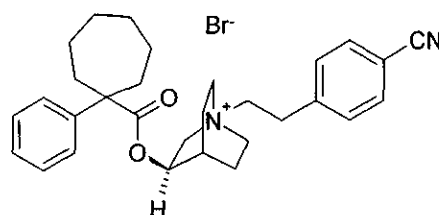


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 5-(2-брометил)-1,3-бензодіоксол.

$m/e$  476  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,39-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,12-5,05 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 4H), 3,21 (d, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,64-1,44 (m, 9H).

Приклад 29: (3R)-1-[2-(4-Ціанофеніл)етил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

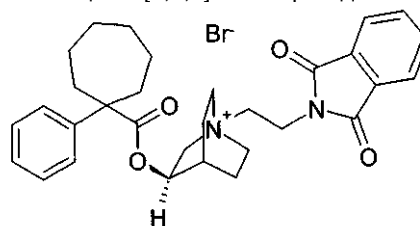


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 4-(2-брометил)бензонітрил.

$m/e$  457  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,85 (dd, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,25 (td, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 5H), 3,23 (d, 1H), 3,14-3,00 (m, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,65-1,46 (m, 9H).

Приклад 30: (3R)-1-[2-(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

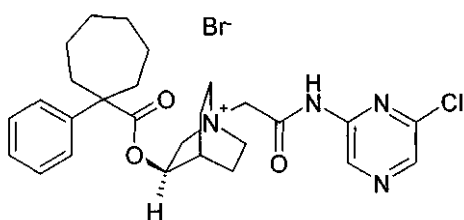


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-(2-брометил)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон.

$m/e$  501  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,95-7,85 (m, 4H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 3H), 3,56-3,37 (m, 5H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 3H), 1,75-1,41 (m, 10H).

Приклад 31: (3R)-1-[2-[(6-Хлорпіразин-2-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(((1-фенілциклогептил)карбоніл)окси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

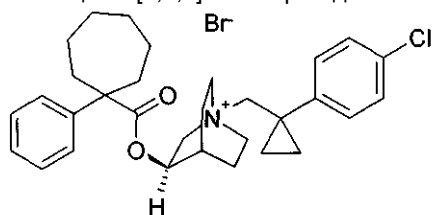


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-(6-хлорпіразин-2-іл)ацетамід.

m/e 497 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 4H), 3,42 (dd, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,69-1,46 (m, 9H).

Приклад 32: (3R)-1-[[1-(4-хлорфеніл)циклопропіл]метил]-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

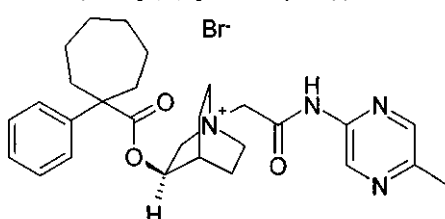


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 1-[1-(бромметил)циклопропіл]-4-хлорбензен.

m/e 492 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,49 (dd, 2H), 7,42 (dd, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 3H), 4,98-4,93 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,64 (ddd, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,34-3,23 (m, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,65-1,37 (m, 8H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 1H).

Приклад 33: (3R)-1-{2-[[5-метилпіразин-2-іл]аміно]-2-оксоетил}-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



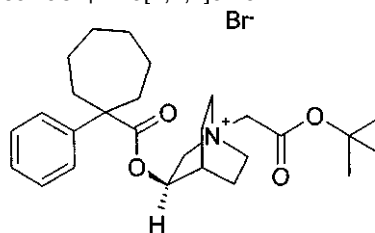
Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-(5-метилпіразин-2-іл)ацетамід.

m/e 477 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 4H), 3,46-3,27 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 8H).

Приклад 34: (3R)-1-(Карбоксиметил)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

а) (3R)-1-(2-трет-Бутоксі-2-оксоетил)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан

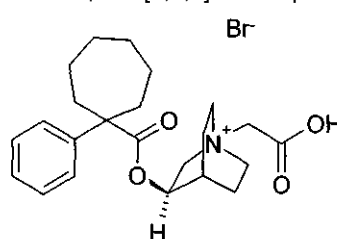


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та трет-бутилбромацетат.

m/e 442 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,38-7,30 (m, 4H), 7,25 (tt, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 4H), 3,39-3,28 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,69-1,45 (m, 9H), 1,47 (s, 9H).

б) (3R)-1-(Карбоксиметил)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



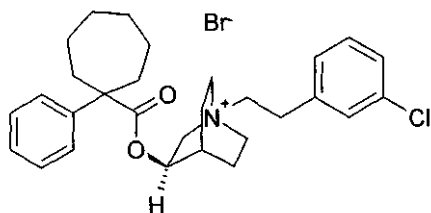
(3R)-1-(2-трет-Бутоксі-2-оксоетил)-3-[[[(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан (0,950 г) розчиняли у трифлуороцтовій кислоті (2 мл) та залишали на 3,5 години. Розчин випарювали до сухого стану та залишкову олію розчиняли в ацетонітрилі (30 мл) та толуєні (30 мл). Розчин випарювали до сухого стану та це повторювали. Утворену олію розчиняли в ацетонітрилі (30 мл) та додавали діетил-етер (80 мл). Утворені кристали (R)-1-(карбоксиметил)-3-[[[(1-фенілциклогептанкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2,2,2]октану (0,600 г) збирали фільтруванням, промивали етером та сушили.

m/e 342 [M+H-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,38-7,29 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,41-2,26 (m, 2H), 2,21-2,10 (m,

2H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 9H).

Приклад 35: (3R)-1-[2-(3-Хлорфеніл)етил]-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

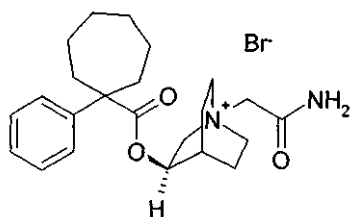


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 1-(2-брометил)-3-хлорбензен.

m/e 466 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,47-7,43 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 5H), 7,30-7,22 (m, 3H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 5H), 3,23 (d, 1H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,43-2,27 (m, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 8H).

Приклад 36: (3R)-1-(2-Аміно-2-оксоетил)-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

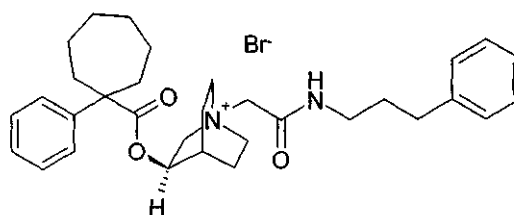


До (3R)-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,05 г) в ацетонітрилі (1 мл) додавали 2-бромацетамід (0,021 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб та ацетонітрил видаляли струмом азоту. Твердий продукт промивали етилацетатом та тримали під високим вакуумом тоді перемішували з водним аміаком (33 %, 1 мл) протягом 2 діб. Аміак та воду видаляли струмом азоту та останні сліди видаляли під високим вакуумом, отримуючи заголовний продукт (42 мг).

m/e 385 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,11-3,94 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,46-3,29 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,80-1,42 (m, 11H).

Приклад 37: (3R)-1-[2-Оксо-2-[[3-(1-фенілциклогептил)аміно]етил]-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

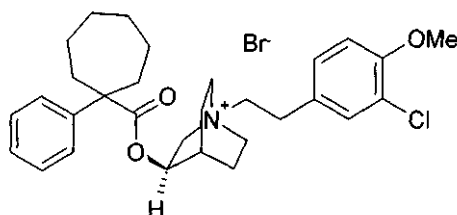


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 2-бром-N-(3-фенілпропіл)ацетамід.

m/e 503 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,60 (t, 1H), 7,37-7,26 (m, 6H), 7,26-7,16 (m, 4H), 5,12-5,06 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 4H), 3,64-3,47 (m, 5H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,60 (t, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,73 (квінтет, 2H), 1,67-1,43 (m, 8H).

Приклад 38: (3R)-1-[2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)етил]-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



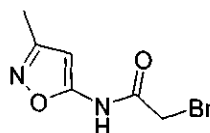
Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азабіцикло[2,2,2]октан (Приклад 1) та 4-(2-брометил)-2-хлор-1-метоксибензен.

m/e 496 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,44 (d, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,45-3,29 (m, 4H), 3,24 (d, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,04-1,81 (m, 3H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,66-1,40 (m, 9H).

Приклад 39: (3R)-1-[2-[[3-(3-Метилізоксазол-5-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-[[1-(1-фенілциклогептил)карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

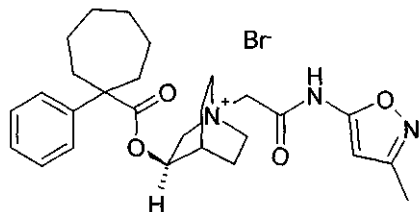
а) 2-Бром-N-(3-метилізоксазол-5-іл)ацетамід



3-Метилізоксазол-5-амін (2,9 г) та калій карбонат (9,8 г) суспендували у дихлорметані (100 мл) при кімнатній температурі додавали краплями 2-бромацетилбромід (6 г). Суміш перемішували протягом ночі. Воду (0,3 мл) додавали разом з наступною кількістю калій карбонату (3 г) та реакційну суміш перемішували ще 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду (100 мл) та екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Комбіновані органічні екстракти

тракти сушили безводним магній сульфатом та тоді випарювали у вакуумі. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом/ізогексаном (50:50), отримуючи підзаголовну сполуку (4,8 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (299,946 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,97 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).



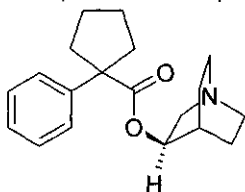
До (3R)-3-((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси-1-азабіцикло[2,2,2]октану (Приклад 1) (0,1 г) в ацетонітрилі (2 мл) додавали 2-бром-N-(3-метилізоксазол-5-іл)ацетамід (Приклад 39а) (74 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та ацетонітрил видаляли під зменшеним тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи метанолом/дихлорметаном (10:90), отримуючи заголовну сполуку (75 мг).

$m/e$  466  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (299,947 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  7,41-7,29 (m, 4H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,68-3,52 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 4H), 2,04-1,43 (m, 14H).

Отримання порівняльних прикладів 1-9 наведено у таблиці 3

Порівняльний приклад 1: (3R)-1-Азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклопентанкарбоксилат

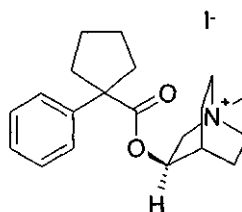


До метил 1-фенілциклопентанкарбоксилату (1,8 г) та (R)-хінуклідин-3-олу (1,1 г) у толуєні (100 мл) додавали натрій гідрид (100 мг, 80 % у олії). Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником в апараті Дина-Старка протягом 20 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та додавали воду (125 мл). Утворений органічний шар відділяли, сушили безводним магній сульфатом та випарювали до олії, котру очищали на силікагелі, елюючи етилацетатом, що містить 2 % триетиламіну, отримуючи заголовну сполуку як твердий продукт (1,2 г).

$m/e$  300  $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  7,29-7,39 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 4,55-4,62 (m, 1H), 2,98 (ddd, 1H), 2,41-2,68 (m, 4H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,14-1,90 (m, 13H).

Порівняльний приклад 2: (3R)-1-Метил-3-((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан йодид

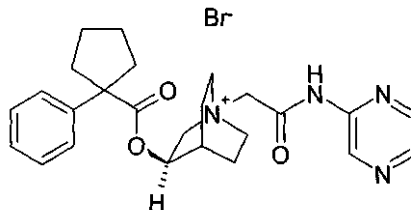


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 2, застосовуючи (3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклопентанкарбоксилат (Порівняльний приклад 1) та йодметан.

$m/e$  314  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  7,31-7,42 (m, 4H), 7,23-7,30 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 3,80 (ddd, 1H), 3,14-3,43 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 1H), 1,78-2,02 (m, 4H), 1,63-1,75 (m, 5H), 1,49-1,59 (m, 1H).

Порівняльний приклад 3: (3R)-1-[2-Оксо-2-(піразин-2-іламіно)етил]-3-((1-фенілциклопентил)карбоніл)окси-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід

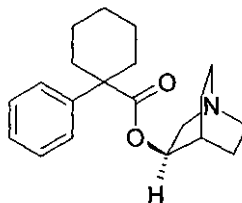


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклопентанкарбоксилат (Порівняльний приклад 1) та 2-бром-N-піразин-2-ілацетамід.

$m/e$  435  $[\text{M}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  11,36 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,45-8,50 (m, 2H), 7,22-7,43 (m, 5H), 5,03-5,10 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,56-3,72 (m, 4H), 3,42-3,54 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,57-2,03 (m, 10H).

Порівняльний приклад 4: (3R)-1-Азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклогексанкарбоксилат

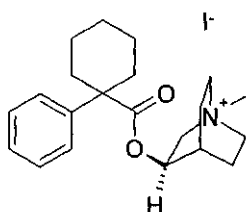


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу порівняльного прикладу 1, застосовуючи метил 1-фенілциклогексанкарбоксилат (R)-хінуклідин-3-ол.

$m/e$  314  $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (399,826 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  7,42-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,01 (ddd, 1H), 2,68-2,35 (m, 6H), 1,82-1,16 (m, 14H).

Порівняльний приклад 5: (3R)-1-Метил-3-((1-фенілциклогексил)карбоніл)окси-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан йодид

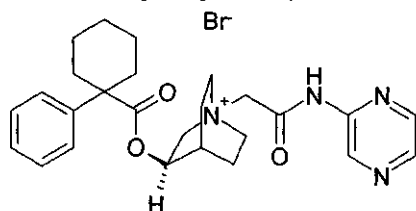


Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу порівняльного прикладу 2, застосовуючи (3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклогексанкарбоксилат (Порівняльний приклад 4) та йодметан.

m/e 328 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, ДМСО) δ 7,33-7,44 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 3,82 (ddd, 1H), 3,11-3,43 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 1,22-1,97 (m, 12H).

Порівняльний приклад 6: (3R)-1-[2-Оксо-2-(піразин-2-іламіно)етил]-3-[[1-фенілциклогексил]карбоніл]окси-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



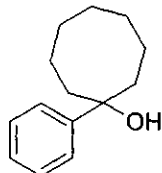
Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклогексанкарбоксилат (Порівняльний приклад 4) та 2-бром-N-піразин-2-ілацетамід.

m/e 449 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, ДМСО) δ 11,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,44-8,51 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 1H), 5,07-5,17 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,56-3,72 (m, 4H), 3,44-3,56 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,21-2,02 (m, 12H).

Порівняльний приклад 7: (3R)-1-Азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклооктанкарбоксилат

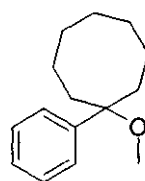
а) 1-Фенілциклооктанол



Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 1а), застосовуючи циклооктанон (5,04 г), отримуючи потрібну сполуку (8,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,47 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 1H), 2,13-1,82 (m, 4H), 1,83-1,65 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 7H).

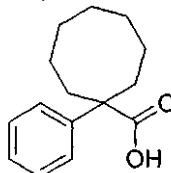
б) 1-Метокси-1-фенілциклооктан



Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 1b), застосовуючи 1-фенілциклооктанол (Порівняльний приклад 7а) (8,5 г), отримуючи потрібну сполуку (12 г сирого матеріалу).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,38 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,10 (dd, 2H), 1,96 (dd, 2H), 1,82-1,36 (m, 10H).

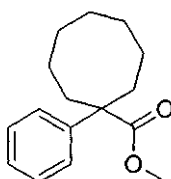
с) 1-Фенілциклооктанкарбонова кислота



Підзаголовну сполуку отримували способом прикладу 1с), застосовуючи 1-метокси-1-фенілциклооктан (Приклад 2 б) (8 г), отримуючи потрібну сполуку (1,6 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 2,38 (dd, 2H), 2,18 (dd, 2H), 1,72-1,34 (m, 10H).

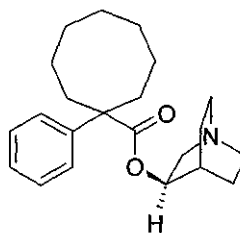
д) Метил 1-фенілциклооктанкарбоксилат



1-Фенілциклооктанкарбонову кислоту (Приклад 2 с) (1,6 г) гріли при кипінні під зворотним холодильником у метанолі (150 мл) та концентрованої хлоридній кислоті (10 мл) протягом 48 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в етері (100 мл), котрий промивали водою (100 мл), насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату (50 мл) та водою (100 мл), сушили безводним магній сульфатом та випарювали, отримуючи підзаголовну сполуку (1,6 г) як олію.

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,18 (m, 5H), 3,62 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,71-1,39 (m, 10H).

Порівняльний приклад 7: (3R)-1-Азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклооктанкарбоксилат



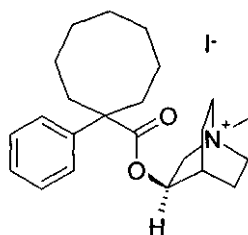
Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу порівняльного прикладу 1,

застосовуючи метил 1-фенілциклооктилкарбоксилат (Порівняльний приклад 7 d) та (R)-хінуклідин-3-ол.

m/e 342 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (399,826 МГц, ДМСО) δ 7,17-7,39 (m, 5H), 4,71-4,77 (m, 1H), 3,12 (ddd, 1H), 2,14-2,86 (m, 10H), 1,06-1,93 (m, 14H).

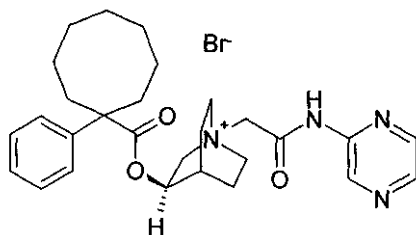
Порівняльний приклад 8: (3R)-1-Метил-3-[[1-фенілциклооктил]карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан йодид



Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу порівняльного прикладу 2, застосовуючи (3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклооктилкарбоксилат (Порівняльний приклад 7) та йодметан.

m/e 356 [M]<sup>+</sup>

Порівняльний приклад 9: (3R)-1-[2-Оксо-2-(піразин-2-іламіно)етил]-3-[[1-фенілциклооктил]карбоніл]окси]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан бромід



Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним способу прикладу 3, застосовуючи (3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл 1-фенілциклооктилкарбоксилат (Порівняльний приклад 7) та 2-бром-N-піразин-2-ілацетамід.

m/e 477 [M]<sup>+</sup>

Фармакологічний Аналіз

Дослідження активності рецептору M<sub>3</sub>

Афінність (pK<sub>50</sub>) сполук до рецептору M<sub>3</sub> визначали конкурентним зв'язуванням [<sup>3</sup>H]N-метил скополаміну (NMS) з мембранами клітин CHO-K1, що експресують мускариновий рецептор ацетилхоліну M<sub>3</sub> (M<sub>3</sub>-ACh) людини в аналізі сцинтиляційної близькості (SPA).

Кульки SPA були завчасно покриті мембранами та їх тоді інкубували при 2 мг кульок на лунку з серійними розбавленнями сполук винаходу, [<sup>3</sup>H]NMS при 0,2 нМ, напів-K<sub>d</sub> (експериментально визначена константа дисоціації) та буфером для дослідження (20 мМ ГЕПЕС pH 7,4, що містить 5 мМ МдCl<sub>2</sub>). Дослідження проводили у кінцевому об'ємі 200 мкл, у присутності 1 об. % диметилсульфоксиду (ДМСО). Загальне зв'язування [<sup>3</sup>H]NMS визначали у відсутності конкурентної сполуки, а неспецифічне зв'язування [<sup>3</sup>H]NMS визначали у присутності 1 мкМ атропіну. Планшети інкубували протягом 16 годин при кімнатній температурі та тоді зчитували на Wallac Microbeta™, застосовуючи нормалізований протокол <sup>3</sup>H. pK<sub>50</sub> як негативний логарифм концентрації сполуки, потрібної для 50 % зменшення специфічного зв'язування [<sup>3</sup>H]-NMS, визначали Таблиця 1 показує pK<sub>50</sub> для деяких реперезентативних прикладів.

Таблиця 1

Сполука прикладу №	pK <sub>50</sub>
1	10,2
2	8,5
3	10,3
4	10,2
10	8,5
16	10,1

Таблиця 2 дає ІК<sub>50</sub> для сполук прикладів.

Таблиця 2

Приклад №	ІК <sub>50</sub> зв'язування M <sub>3</sub>	Приклад №	ІК <sub>50</sub> зв'язування M <sub>3</sub>	Приклад №	ІК <sub>50</sub> зв'язування M <sub>3</sub>
1	+++	15	++	29	++
2	++	16	+++	30	+
3	+++	17	+++	31	+++
4	+++	18	+++	32	++
5	+	19	+++	33	+++
6	+	20	+++	34	+
7	+	21	+++	35	+++
8	+	22	+++	36	+++
9	+	23	+++	37	++
10	++	24	+++	38	+++
11	+++	25	+++	39	+++
12	+++	26	+++		
13	+++	27	+++		
14	++	28	+++		

ІК<sub>50</sub> Зв'язування M<sub>3</sub><2 нМ "+++"; ІК<sub>50</sub> 2-10 нМ "++"; ІК<sub>50</sub>>10 нМ "+"; NT - нетестовано.

Одною особливістю сполук заявленого винаходу є те, що вони містять циклогептильне кільце (С7 кільце). Як показано у таблиці 3, уведення циклогептильного кільця у сполуки заявленого

винаходу надає сполукам значно вищі  $pK_{50}$  активності стосовно  $M_3$ , ніж ідентичні сполуки, що містять циклопентильні (С5), циклогексильні (С6) або циклооктильні (С8) кільця.

Таблиця 3

Дані  $pK_{50}$  стосовно  $M_3$  для реперезентативних прикладів згідно з винаходом (С7) та порівняльних прикладів, що містять циклопентильні (С5), циклогексильні (С6) або циклооктильні (С8) кільця

$pK_{50}$ циклогептильних (С7) сполук	$pK_{50}$ порівняльних сполуки, що містять циклопентильне (С5), циклогексильне (С6) або циклооктильне (С8) кільце замість циклогептильного (С7)		
С7	С5	С6	С8
10,2 (Пр. 1)	8,7 (Пор. Пр. 1)	8,9 (Пор. Пр. 4)	9,1 (Пор. Пр. 7)
8,5 (Пр. 2)	7,4 (Пор. Пр. 2)	7,3 (Пор. Пр. 5)	7,4 (Пор. Пр. 8)
10,1 (Пр. 16)	9,5 (Пор. Пр. 3)	9,7 (Пор. Пр. 6)	9,5 (Пор. Пр. 9)

#### Вимір зв'язування білку плазми

Ступінь зв'язування білку плазми визначали рівноважним діалізом сполуки між плазмою людини та водним буфером при 37 °С та визначенням концентрації сполуки у плазмі та буфері за допомогою ВЕРХ-МС/МС.

#### Спосіб

Клітини для діалізу (обмеження молекулярної маси 5000) отримували полосканням водою, а потім просочуванням у діалізному буфері протягом мінімум 1 години. Діалізним буфером був ізотонічний буферований фізіологічний розчин з рН 7,4. Вихідні розчини сполуки у диметилсульфоксиді отримували при концентрації 0,5 мМ. Заморожену плазму людини отримували від донорів.

Вихідний ДМСО-розчин сполуки додавали до плазми при співвідношенні 10 мкл ДМСО до кожного мл плазми. Це дало 1 % ДМСО у розчині плазми з кожною сполукою при концентрації 5 мМ.

Клітини для діалізу тоді отримували та одну половину клітин наповнювали 750 мкл діалізного буферу, а іншу половину клітин - 750 мкл розчину сполуки у плазмі. Після отримання клітини були

закривали та поміщали в інкубатор при 37 °С. Ці клітини тоді обертали протягом мінімум 4 годин для урівноваження.

Після урівноваження 500 мкл зразків буферу видаляли та додавали до посудини ВЕРХ зі 100 мкл плазми (зразок у 6-кратно розбавленій плазмі), а 100 мкл зразків плазми видаляли та додавали до посудини ВЕРХ з 500 мкл діалізного буферу (зразок у 6-кратно розбавленій плазмі).

Зразки тоді аналізували, застосовуючи ВЕРХ-МС/МС. Калібрувальну криву з 4 точок отримували розбавленнями вихідних розчинів 6-кратно розбавленою плазмою при концентрації 0,013 мМ, 0,05 мМ, 0,25 мМ та 1,25 мМ, котрі вводили у цьому порядку, а потім зразок буферу та тоді зразок плазми.

#### Розраховування

Концентрацію сполуки у зразках визначали, застосовуючи програму MassLynx version 4,1 (від Waters/Micromass), що автоматично розраховує калібрувальну криву та концентрацію сполуки у клітинах. Зв'язування білку плазми визначали за калібрувальною кривою у відсотках сполуки, зв'язаної з плазмою людини (% зв'язування), застосовуючи наступне рівняння:

$\% \text{ зв'язування} = 100 - 100 \cdot \frac{\text{площа піку буферу/об'єм ін'єкції буферу}}{\text{площа піку плазми/об'єм ін'єкції плазми}}$
--

Для прикладу 16 виміряне зв'язування білку плазми людини, способом описаним вище було 94 % зв'язування.

Індукований метахоліном бронхостеноз in vivo

Морських свинок Dunkin-Hartley (300-600 г) отримували з призначених для їх розведення установ. Тварин дозували тест-сполукою або носієм інгаляцією у морських свинок або інтратрахеальним вливанням (0,5 мл/кг) під оборотною газовою анестезією (5 % галотан). Тваринам давали відійти від анестезії перед виміром бронхостенозу. Аж до 48 годин після дозування морських свинок кінцево анестезували натрій пентобарбітоном (60 мг/кг), трахею канюлювали для штучної вентиляції та шийну вену канюлювали для внутрішньовенного застосування метахоліну. Морсь-

ких свинок вентилювали, застосовуючи респіраторний насос з постійним об'ємом (Harvard Rodent Модель вентилятора 683) при швидкості 60 подихів/хвилину та об'єм подиху 5 мл/кг протягом хірургічного отримання. Функцію легень (резистентність та комплаєнс легень) вимірювали у анестезованих та вентилюваних морських свинок, застосовуючи систему виміру легень Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canada), з'єднану з трахеальною канюлею. Тварин вентилювали (квазісинусоїдальний режим вентиляції) при 60 подихів/хвилину при об'ємі подиху 5 мл/кг. Позитивний кінцевий експіраторний тиск 2-3 см  $H_2O$  було застосовувано. Респіраторну резистентність вимірювали, застосовуючи апаратуру Flexivent (1 друга тривалості, 1 Гц частота). Резистентність та комплаєнс легень вимірювали до та після вну-



трішньовенного застосування метахоліну (3, 10 та 30 мкг/кг). Пік збільшення резистентності після провокації метахоліном розраховували та розраховували вплив тест-сполуки на індуковану метахоліном зміну функції легень.

Відсоток інгібування бронхостенозу розраховували при кожній дозі метахоліну як нижченаведено:

[Зміна резистентності у оброблених носієм - зміна резистентності у оброблених сполукою] × 100

[Зміна резистентності у оброблених носієм]

Інгібування індукованої пілокарпіном слинотечі інтраназально застосовуваними сполуками.

Морських свинок (450-550 г) отримували від Harlan UK або David Hall, Staffs UK та акліматизували протягом мінімум трьох діб перед застосуванням. Морських свинок випадково поділяли на групи лікування та зважували. Кожну тварину анестезували (4 % Галотан) та застосовували сполуку або носій інтраназально (0,5 мл/кг) за 24 години перед провокацією пілокарпіном. У час тесту морських свинок кінцево анестезували уретаном (25 % розчин у воді, 1,5 г/кг). Після достатньої анестезії (відсутність рефлексу на щипок) кожна тварина мала поглинальну прокладку у

роті протягом 5 хвилин для сухого залишку слини, цю прокладку видаляли та замінювали новою попередньо зваженою прокладкою протягом 5 хвилин для встановлення вихідного рівня вироблення слини. У кінці цих 5 хвилин прокладку видаляли та зважували. Нову попередньо зважену прокладку вставляли у рот перед тим, як кожна тварина отримувала підшкірно пілокарпін позаду шиї (0,6 мг/кг @ 2 мл/кг). Прокладку видаляли, зважували та замінювали новою попередньо зваженою прокладкою кожні 5 хвилин і до 15 хвилин.

Вироблення слини розраховували відніманням попередньо зваженої маси прокладки з кожних 5 хвилин після зважування прокладки та ці значення складали разом для визначення накопичення слини протягом 15 хвилин. Кожні 5 хвилин слід аналізувати на додаток до 15 хвилин реєстрування. Вихідний рівень вироблення слини вважали постійним та множили на три для утворення вихідного рівня вироблення слини протягом 15 хвилин.

Інгібування слини утвореною сполукою слід розраховувати, застосовуючи наступне рівняння:  $(1 - (\text{Тест-вихідний рівень}) / (\text{Носій-вихідний рівень})) \times 100$ .