



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
C07D 453/02 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 13/00 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005101409/04, 18.06.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.06.2003

(30) Конвенционный приоритет:  
21.06.2002 (пп.1-23) ES P200201439

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2005

(45) Опубликовано: 10.04.2008 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 02/00652 A1, 03.01.2002. WO  
01/04118 A2, 18.01.2001. RU 2143432 C1,  
27.12.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 21.01.2005

(86) Заявка РСТ:  
EP 03/06472 (18.06.2003)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2004/000840 (31.12.2003)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой

(72) Автор(ы):

ПРАТ-КИНОНЕС Мария (ES),  
БУИЛЬ-АЛЬБЕРО Мария-Антония (ES),  
ФЕРНАНДЕС-ФОРНЕР Мария-Долорс (ES)

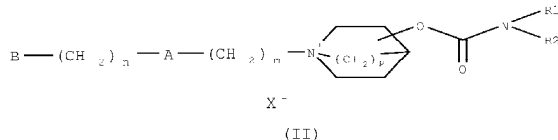
(73) Патентообладатель(и):

Альмираль АГ (CH)

## (54) КАРБАМАТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям, которые представляют собой четвертичную аммониевую соль формулы (II)



в которой R1 означает группу, выбранную из фенила, 2-фурила, 3-фурила, 2-тиенила, 3-тиенила, бензила, фуран-2-илметила, фуран-3-илметила, тиафен-2-илметила, тиафен-3-илметила; R2 означает группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинила, насыщенного или ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила, насыщенного или ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкилметила, фенила, бензила, фенэтила, фуран-2-илметила,

фуран-3-илметила, тиафен-2-илметила, тиафен-3-илметила, пиридила и пиридилметила; циклические группы, присутствующие в R1 и R2, необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, гидрокси, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси, где C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкильные группы являются незамещенными или замещены одним или более атомами галогена, гидрокси или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси группами, а C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппа является незамещенной или замещена одним или более атомами галогена или гидроксигруппами; p означает 1 или 2, и карбаматная группа присоединена в положениях 2, 3 или 4 азониабциклической кольцевой системы, m означает целое число от 1 до 6; n означает 0 или 1; A представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C(O)-, -O-, -S- и -NMe-группу; B

представляет собой атом водорода или группу, выбранную из линейного или разветвленного С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкила, гидрокси, линейного или разветвленного С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси, циано, нитро, -CH=CR'R", -C(O)OR', -OC(O)R', С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкила, фенила, нафталенила, 5,6,7,8-тетрагидронафталенила, бензо[1.3]диоксила, 5-10-членной гетероарильной или гетероциклической группы, где R' и R" каждый независимо представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкильную группу и где циклические группы, представленные как В, необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, линейного или разветвленного С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкила, -OR', -CONR'R", -CN и -COOR'; R' и R" являются такими, как определено выше, где С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкильные группы

являются незамещенными или замещены одним или более атомами галогена, гидрокси или С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппами, а С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппы являются незамещенными или замещены одним или более атомами галогена или гидроксигруппами; X<sup>-</sup> представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты, включая все индивидуальные стереоизомеры формулы (II) и их смеси. Изобретение также относится к способу ингибирования, фармацевтической композиции, комбинированному продукту и их применению для терапевтического лечения в качестве антагонистов МЗ мускариновых рецепторов. Технический результат - получение новых соединений, обладающих полезными биологическими свойствами. 5 н. и 18 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

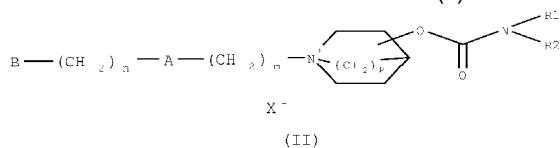
(51) Int. Cl.

*C07D 453/02* (2006.01)*A61K 31/439* (2006.01)*A61P 1/00* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)*A61P 13/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005101409/04, 18.06.2003**(24) Effective date for property rights: **18.06.2003**(30) Priority:  
**21.06.2002 (cl.1-23) ES P200201439**(43) Application published: **20.11.2005**(45) Date of publication: **10.04.2008 Bull. 10**(85) Commencement of national phase: **21.01.2005**(86) PCT application:  
**EP 03/06472 (18.06.2003)**(87) PCT publication:  
**WO 2004/000840 (31.12.2003)**Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., d.10,  
kv.15, "EVROMARKPAT", I.A.Veselitskoj**(72) Inventor(s):  
**PRAT-KINONES Marija (ES),  
BUIL'-AL'BERO Marija-Antoniija (ES),  
FERNANDES-FORNER Marija-Dolors (ES)**(73) Proprietor(s):  
**Al'miral' AG (CH)**(54) **CARBAMATE DERIVATIVES OF QUINUCLIDINE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF AND USING**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds that represent quaternary ammonium salt of the formula (II):



wherein R1 means group chosen from phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, benzyl, furan-2-ylmethyl, furan-3-ylmethyl, thiophen-2-ylmethyl, thiophen-3-ylmethyl; R2 means group chosen from (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkynyl, saturated or unsaturated (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, saturated or unsaturated (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkylmethyl, phenyl, benzyl, phenethyl, furan-2-ylmethyl, furan-3-ylmethyl, thiophen-2-ylmethyl, thiophen-3-ylmethyl, pyridyl and pyridylmethyl; cyclic groups in R1 and R2 are optionally substituted with one, two or three substitutes chosen from halogen atom, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy wherein (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl groups are unsubstituted or

substituted with one or more halogen atoms, hydroxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy groups, and (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy group is unsubstituted or substituted with one or more halogen atoms or hydroxy groups; p means 1 or 2, and carbamate group is joined at positions 2, 3 or 4 of azoniabicyclic ring system; m means a whole number from 1 to 6; n means 0 or 1; A represents -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C(O)-, -O-, -S- and -NMe-group; B represents hydrogen atom or group chosen from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, cyano, nitro, -CH=CR'R'', -C(O)OR', -OC(O)R', (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, phenyl, naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, benzo[1.3]dioxolyl, 5-10-membered heteroaryl or heterocyclyl group wherein each R' and R'' represents independently hydrogen atom or linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl group, and wherein cyclic groups represented as B are substituted optionally with one, two or three substitutes chosen from halogen atom, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, -OR', -CONR'R'', -CN, and -COOR'; R' and R'' are given above and wherein (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl groups are unsubstituted or substituted with one or more halogen atoms, hydroxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy groups,

and (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy groups are unsubstituted or substituted with one or more halogen atoms or hydroxy groups; X<sup>-</sup> represents a pharmaceutically acceptable anion of mono- or polyvalent acid, and involving all individual stereoisomers of compound of the formula (II) and their mixtures. Also, invention relates to a method for

inhibition, pharmaceutical composition, combined product and their using in therapeutic treatment as antagonists of M3 muscarinic receptors. Invention provides preparing novel compounds possessing useful biological properties.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.

23 cl, 187 ex

R U 2 3 2 1 5 8 8 C 2

R U 2 3 2 1 5 8 8 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым карбаматным производным хинуклидина, пригодным для терапевтического использования, а также к некоторым способам их получения и фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой антиму斯卡риновые агенты, обладающие эффективным и длительным действием. В частности, эти соединения обладают высоким сродством и селективностью по отношению к мускариновым М3 рецепторам по сравнению с М2 рецепторами. Подвид М3 мускаринового рецептора присутствует в железах и гладкой мускулатуре и является медиатором возбуждающего воздействия парасимпатической системы на glandулярную секрецию и на сокращение

внутренней гладкой мускулатуры (Chapter 6, Cholinergic Transmission, in H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995).

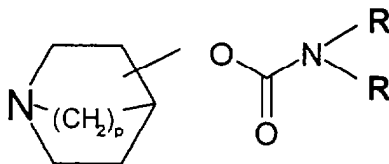
Известно, что МЗ антагонисты могут быть использованы для лечения заболеваний, характеризующихся повышенным парасимпатическим тонусом, избыточной glandулярной секрецией или избыточным сокращением гладкой мускулатуры (R.M. Eglen, S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469).

Примерами такого типа заболеваний являются респираторные нарушения и расстройства, такие как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), бронхит, бронхиальная гиперреактивность, астма, кашель и ринит; урологические нарушения и расстройства, такие как непроизвольное мочеиспускание и недержание мочи, поллакиурия (учащенное мочеиспускание), неврогенная дисфункция мочевого пузыря или гиперреактивный мочевой пузырь, цистоспазм и хронический цистит; желудочно-кишечные заболевания, такие как синдром раздраженного кишечника, спастический колит, дивертикулит и пептическая язва; а также заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как вагусно индуцированная синусовая брадикардия (Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы по отдельности или в сочетании с другими лекарственными средствами, эффективность которых для лечения таких заболеваний общеизвестна. Например, их можно вводить в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами, стероидами, противоаллергическими лекарственными средствами, ингибиторами фосфодиэстеразы IV и/или антагонистами лейкотриена D4 (LTD4), осуществляя одновременное, раздельное или последовательное использование при лечении респираторных заболеваний.

Настоящее изобретение относится к новым карбаматным производным хинуклидина, обладающим значительной антагонистической активностью по отношению к мускариновым МЗ рецепторам, химическая структура этих производных описывается формулой (I), или к их фармацевтически приемлемым солям, включая четвертичные соли формулы (II).

Формула (I) относится к карбамату следующей структуры:



(I)

в этой формуле

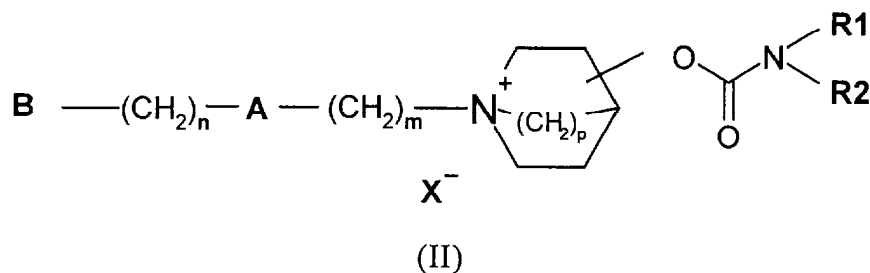
R1 представляет собой группу, выбранную из фенила, 2-фурила, 3-фурила, 2-тиенила, 3-тиенила, бензила, фуран-2-илметила, фуран-3-илметила, тиофен-2-илметила и тиофен-3-илметила;

R2 представляет собой группу, выбранную из необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкенила, необязательно замещенного низшего алкинила, насыщенного или ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или ненасыщенного циклоалкилметила, фенила, бензила, фенэтила, фуран-2-илметила, фуран-3-илметила, тиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, пиридила и пиридилметила; где карбоциклические фрагменты циклоалкильной, циклоалкилметильной, фенильной, бензильной или фенэтильной групп могут быть необязательно мостиковыми или сопряженными с другим насыщенным, ненасыщенным или ароматическим карбоциклическим фрагментом или с циклическим фрагментом, включающим атомы углерода и 1 или 2 атома кислорода;

циклические группы, имеющиеся в R1 и R2, необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкила, гидрокси, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкокси, -SH, линейного или разветвленного необязательно замещенного низшего алкилтио, нитро, циано, -NR'R'', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' каждый независимо представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу, или R' и R'' вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу;

p означает 1 или 2, и карбаматная группа присоединена в положениях 2, 3 или 4 азабициклической кольцевой системы,

а также его фармацевтически приемлемые соли, включая четвертичные аммониевые соли формулы (II):



в которой R1, R2 и p являются такими, как определено выше;

m означает целое число от 0 до 8;

15 n означает целое число от 0 до 4;

A представляет собой группу, выбранную из  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CR}'-$ ,  $-\text{CR}'=\text{CH}-$ ,  $-\text{CR}'\text{R}''-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$  и  $-\text{NR}'-$ , где R' и R'' являются такими, как определено выше;

20

B представляет собой атом углерода или группу, выбранную из линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкила, гидрокси, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкокси, циано, нитро,  $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$ , циклоалкила, фенила, нафталила, 5,6,7,8-тетрагидронафталила, бензо[1.3]диоксолила, гетероарила или гетероциклила; R' и R'' являются такими, как определено выше; и где циклические группы, представленные как B, необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкила, фенила,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NHCOR}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  и  $-\text{COOR}'$ ; R' и R'' являются такими, как определено выше;

30

35

40

$\text{X}^-$  представляет собой фармацевтически приемлемый одно- или многовалентный анион кислоты;

включая все индивидуальные стереоизомеры формулы (I) или (II) и их смеси;

45

при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой следующее соединение:

50

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир дифенилкарбаминовой кислоты или

5 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир этилфенилкарбаминовой кислоты.

Другой целью настоящего изобретения является создание способов получения указанных соединений, фармацевтических композиций, включающих эффективное количество указанных соединений; применение соединений для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения таких заболеваний, состояние пациента при которых может улучшиться при антагонистическом воздействии на М3 мускариновые рецепторы; и способы лечения таких заболеваний, состояние пациента при которых может улучшаться при антагонистическом воздействии на М3 мускариновые рецепторы, эти способы включают введение соединений согласно настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Предпочтительно, чтобы в соединениях согласно настоящему изобретению по меньшей мере один из R1 или R2 был замещенным. Особенно предпочтительны такие соединения формулы (I) или (II), в которых в том случае, когда циклическая группа, присутствующая в R1, является незамещенной или содержит только один заместитель, то R2 имеет по меньшей мере один заместитель. Также предпочтительны такие соединения, в которых в том случае, когда R2 является незамещенным, то циклическая группа, присутствующая в R1, имеет по меньшей мере два заместителя.

35 В статье: J. L. G. Nilsson et al. Acta Pharm. Suecica, 5:71-76 (1968) описана группа карбаматных производных хинуклидина, обладающих противомаларийной активностью, среди этих соединений упоминаются 40 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир дифенилкарбаминовой кислоты и 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир этилфенилкарбаминовой кислоты.

45 В опубликованной международной заявке WO 02/00652 раскрыта группа соединений, которые подпадают под общую структурную формулу (I) или (II). Эти конкретные соединения, описанные в указанной заявке, исключены из объема настоящего изобретения.

50

Таким образом, в тех соединениях формулы (I), которые описаны выше,  
где:

р означает 2;

карбаматная группа присоединена в положении 3 азабициклической  
кольцевой системы;

и R1 представляет собой незамещенную инданильную группу или  
фенильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя  
заместителями, выбранными из хлора, фтора, брома, метила, гидроксиды и циано;

то в таком случае R2 не может представлять собой одну из следующих  
групп: незамещенный циклопропилметил; незамещенный циклобутилметил;  
незамещенный циклопентилметил; циклогексилметил, необязательно  
замещенный метильной или изопропенильной группой; незамещенный  
циклогексенил; незамещенный норборненил; незамещенный  
бицикло[2.2.1]гептанил; незамещенный бензо[1.3]диоксолил; незамещенный  
2,3-дигидробензо[1.4]диоксинил; незамещенный бензил; бензильную группу,  
которая замещена одним или двумя заместителями, выбранными из фтора,  
хлора, брома, метокси, метила, трифторметила, этила, *трет*-бутила, гидроксиды,  
гидроксиметила, циано, аминокарбонила, трифторметокси, бензилокси,  
изопропилокси; и бензильную группу, которая замещена тремя атомами фтора.

Кроме того, в тех соединениях формулы (II), как описано выше, где:

р означает 2;

карбаматная группа, присоединенная в положении 3 азонибициклической  
кольцевой системы, имеет (3R)-конфигурацию;

R1 представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена  
атомом фтора или метильной группой;

R2 представляет собой незамещенную циклогексилметильную группу или  
бензильную группу, которая необязательно замещена одним или тремя атомами  
фтора;

и X - иод;

в таком случае последовательность B-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- не может  
представлять собой метильную группу.

Более конкретно, из объема настоящего изобретения явно исключаются  
следующие соединения:

(3R)-3-(бензилфенилкарбамоилокси)-1-метил-1-азониабицикло[2.2.2]октан иодид;

5 (3R)-3-[(4-фторбензил)фенилкарбамоилокси]-1-метил-1-азониабицикло[2.2.2]октан иодид;

(3R)-3-(бензил-о-толилкарбамоилокси)-1-метил-1-азониабицикло[2.2.2]октан иодид;

10 (3R)-1-метил-3-[о-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азониабицикло[2.2.2]октан иодид;

(3R)-3-[(4-фторбензил)-м-толилкарбамоилокси]-1-метил-1-азониабицикло[2.2.2]октан иодид;

(3R)-3-[бензил-(2-фторфенил)карбамоилокси]-1-метил-1-азониабицикло[2.2.2]октан иодид;

20 (3R)-3-[циклогексилметил-(2-фторфенил)карбамоилокси]-1-метил-1-азониабицикло[2.2.2]октан иодид.

При использовании в тексте настоящей заявки группа или фрагмент алкил, алкенил или алкинил могут быть линейными или разветвленными, и обычно представляют собой низшую алкильную, алкенильную или алкинильную группу. Низшая алкильная группа содержит от 1 до 8, предпочтительно, от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метильную, этильную, пропильную, включая изопропильную, бутильную, включая *n*-бутильную, *втор*-бутильную и *трет*-бутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, *n*-гексильную или 1-этилбутильную группы. Более предпочтительно, низшая алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода. Низшая алкенильная или алкинильная группа содержит от 2 до 8, предпочтительно, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры включают винильную, аллильную, 1-пропенильную, 4-пентенильную, 1-пропинильную, 2-пропинильную, 1-бутильную, 2-бутильную или 3-бутильную группы. Более предпочтительно, низшая алкенильная или алкинильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода.

Необязательно замещенная низшая алкильная, алкенильная или алкинильная группы, упомянутые в тексте настоящей заявки, включают линейную или разветвленную низшую алкильную, алкенильную или алкинильную группы, как определено выше, которые могут быть

незамещенными или замещенными в любом положении одним или более заместителями, например, 1, 2 или 3 заместителями. В том случае, когда имеется два или более заместителей, каждый заместитель может быть одинаковым или различным. Заместитель (заместители) обычно представляют собой атомы галогена, предпочтительно, атомы фтора и группы гидроксиды или алкокси.

Группы алкокси и алкилтио, указанные в тексте настоящей заявки, обычно представляют собой низшие алкокси и низшие алкилтио группы, то есть группы, содержащие от 1 до 8, предпочтительно, от 1 до 6, и более предпочтительно, от 1 до 4 атомов углерода, углеводородная цепь является разветвленной или линейной, и эти группы необязательно замещены в любом положении одним или более заместителями, например, 1, 2 или 3 заместителями. В том случае, когда имеются два или более заместителя, каждый из заместителей может быть одинаковым или различным. Заместитель (заместители) обычно представляют собой атомы галогена, наиболее предпочтительно, атомы фтора и гидроксигруппы. Предпочтительные необязательно замещенные алкоксигруппы включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, трифторметокси, дифторметокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси или 2-гидроксипропокси. Предпочтительные необязательно замещенные алкилтиогруппы включают метилтио, этилтио, *n*-пропилтио, изопропилтио, *n*-бутилтио, *втор*-бутилтио, *трет*-бутилтио, трифторметилтио, дифторметилтио, гидроксиметилтио, 2-гидроксиэтилтио или 2-гидроксипропилтио.

Циклические группы, упомянутые в тексте настоящей заявки, включают, если не указано иное, карбоциклические и гетероциклические группы. Циклические группы могут содержать одно или более колец. Карбоциклические группы могут быть ароматическими или алициклическими, например, такими как циклоалкильные группы. Гетероциклические группы также включают гетероарильные группы.

Циклоалкильные группы и алициклические группы, указанные в тексте настоящей заявки, если не указано иное, обычно содержат от 3 до 7 атомов углерода. Циклоалкильные группы и алициклические кольцевые системы, состоящие из от 3 до 7 атомов углерода, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

При использовании в тексте настоящей заявки термина «ароматическая группа» указанная группа обычно содержит от 5 до 14, предпочтительно, от 5 до 10 атомов углерода. Примеры ароматических групп включают фенил и нафталенил.

Гетероциклическая или гетероароматическая группа, указанная в тексте настоящей заявки, обычно представляет собой 5-10-членную группу, такую как 5-, 6- или 7-членная группа, содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, S и O. Обычно присутствуют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, предпочтительно, 1 или 2 гетероатома. Гетероциклическая или гетероароматическая группа может представлять собой одно кольцо или два или более сопряженных колец, где по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Примеры гетероциклических групп включают пиперидил, пирролидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, имидазолил, имидазолидинил, пиразолинил, индолинил, изоиндолинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индозинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, хинолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, хинуклидинил, триазолил, пиразолил, тетразолил и тиенил. Примеры гетероароматических групп включают пиридил, тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, бензотиазолил, пиридинил, пиразолил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, индазолил, пуринил, хинолил, изохинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, триазолил и пиразолил.

При использовании в тексте настоящей заявки термин «атом галогена» включает атом фтора, хлора, брома или иода, обычно атом фтора, хлора или брома.

При использовании в тексте настоящей заявки термин «фармацевтически приемлемая соль» включает соли с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, например, хлороводородную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромоводородную, иодоводородную и азотную кислоту, так и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, муравьиную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную,

виннокаменную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую или *n*-толуолсульфоновую кислоту.

5 В четвертичных аммониевых соединениях согласно настоящему изобретению, включая соединения, представленные формулой (II), эквивалент аниона ( $X^-$ ) ассоциирован с положительным зарядом атома N.  $X^-$  может представлять собой анион различных минеральных кислот, например, такой как 10 хлорид, бромид, иодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анион органической кислоты, например, такой как ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малеинат, анион миндальной кислоты, формиат, метансульфонат и *n*-толуолсульфонат.  $X^-$  представляет собой, предпочтительно, 15 анион, выбранный из таких анионов как хлорид, бромид, иодид, сульфат, нитрат, ацетат, трифторацетат, формиат, метансульфонат, малеинат, оксалат или сукцинат. Более предпочтительно,  $X^-$  представляет собой хлорид, бромид, 20 формиат, трифторацетат или метансульфонат.

Предпочтительные соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, как определено выше, представляют собой такие соединения, в 25 которых R1 представляет собой группу, выбранную из 2-фурила, 3-фурила, 2-тиенила, 3-тиенила, бензила, фуран-2-илметила, фуран-3-илметила, тиофен-2-илметил, тиофен-3-илметил; циклические группы, присутствующие в R1, 30 необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкила, гидроксильной, линейного или разветвленного, необязательно замещенного 35 низшего алкокси, -SH, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкилтио, нитро, циано,  $-NR'R''$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)-NR'R''$ ,  $-N(R''')C(O)-R'$ ,  $-N(R''')-C(O)NR'R''$ , где R', R'' и R''' каждый независимо 40 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу, или R' и R'' вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу. 45

Также предпочтительны соединения формулы (I), как определено выше, в 45 которых R2 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, насыщенного или 50 ненасыщенного циклоалкила, фенила, фенэтила, фуран-2-илметила, фуран-3-илметила, тиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, пиридила и пиридилметила,

или насыщенную или ненасыщенную циклоалкилметильную группу, которая  
 содержит по меньшей мере один заместитель и которую выбирают из  
 замещенного циклопропилметила, замещенного циклобутилметила и  
 замещенного циклопентилметила; причем заместители циклических групп,  
 присутствующих в R2, представляют собой один, два или три заместителя,  
 выбранные из галогена, линейного или разветвленного, необязательно  
 замещенного низшего алкила, гидроксильной, линейной или разветвленной,  
 необязательно замещенной низшей алкоксильной, -SH, линейной или  
 разветвленной необязательно замещенной низшей алкилтио, нитро, циано,  
 -NR'R'', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R''  
 и R''' каждый независимо представляет собой атом водорода или линейную или  
 разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу, или R' и  
 R'' вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую  
 группу.

Предпочтительные соединения формулы (II) согласно настоящему  
 изобретению, как определено выше, являются такими соединениями, в которых  
 R1 представляет собой группу, выбранную из фенила, 2-тиенила, 3-тиенила,  
 тиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-2-илметила или фуран-  
 3-илметила, циклические группы, присутствующие в R1, необязательно  
 замещены заместителями в количестве от одного до трех, выбранными из фтора,  
 хлора, брома, метила, метокси, трифторметила, этила, *трет*-бутила, гидроксильной и  
 циано.

В соответствии с особенно предпочтительными вариантами осуществления  
 изобретения R1 представляет собой группу, выбранную из фенила,  
 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила,  
 2,5-дифторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 5-метилфуран-  
 2-илметила, 4-фтор-2-метилфенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-метилтиофен-  
 2-илметила, 4,5-диметилтиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, 5-метил-фуран-  
 2-илметила, 5-метил-2-трифторметил-фуран-3-илметила и 2,5-диметил-фуран-  
 3-илметила.

Также предпочтительны соединения формулы (II), как указано выше, в  
 которых R2 представляет собой группу пент-4-енил, пентил, бутил, аллил,  
 бензил, тиофен-2-илметил, тиофен-3-илметил, фуран-2-илметил, фуран-

3-илметил, фенэтил, циклопентил, циклогексил или циклогексилметил, циклические группы, присутствующие в R2, необязательно замещены заместителями в количестве от одного до трех, выбранными из фтора, хлора, брома, метила, метокси, трифторметила, этила, *трет*-бутила, гидроксиды и циано.

В соответствии с особенно предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения R2 представляет собой группу, выбранную из 3-фторбензила, 2,4,5-трифторбензила, 3,4,5-трифторбензила, 5-бромтиофен-2-илметила, 3,4-диметоксифенилэтила, 3-метилтиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, 4-бром-5-метилтиофен-2-илметила, 4,5-диметилфуран-2-илметила, фуран-3-илметил, 2-фтор-4-метоксибензила, 2-(4-фторфенил)этила, бутила, пент-4-енила и циклопентила.

Другие предпочтительные соединения формулы (II) – это такие соединения, в которых А представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , значение как m, так и n равно 0, и В представляет собой группу, выбранную из линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкила, гидроксиды, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкокси, циано, нитро,  $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$ , циклоалкила, фенила, нафталинида, 5,6,7,8-тетрагидронафталинида, бензо[1.3]диоксолила, гетероарила или гетероциклила; R' и R'' являются такими, как определено выше; и в которых циклические группы, обозначенные как В, необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, гидроксиды, линейного или разветвленного, необязательно замещенного низшего алкила, фенила,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NHCOR}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  и  $-\text{COOR}'$ ; R' и R'' являются такими, как определено выше.

В соответствии с другими вариантами соединений формулы (II) А представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , В является таким, как определено выше, и по меньшей мере один из показателей m или n не равен 0.

Также предпочтительны соединения формулы (II), в которых фрагмент В представляет собой тиофен-2-ильную группу или фенильную группу, которая необязательно замещена заместителями в количестве от одного до трех, выбранными из атомов галогена или гидроксиды, метила, групп  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NHCOMe}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COOMe}$  или  $-\text{CF}_3$ . Наиболее

предпочтительны соединения, в которых фрагмент В представляет собой фенильную, 4-фторфенильную, 3-гидроксифенильную или тиофен-2-ильную группу.

В частности, предпочтительны соединения формулы (II), в которой  $n=0$  или  $n=1$ ;  $m$  означает целое число от 1 до 6; и фрагмент А представляет собой группу  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{NMe}-$ ,  $-\text{O}-$  или  $-\text{S}-$ . Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых  $m$  означает 1, 2 или 3, и фрагмент А представляет собой группу  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  или  $-\text{O}-$ .

Предпочтительно, в соединениях формулы (II) последовательность  $\text{B}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$  представляет собой группу, выбранную из 3-феноксипропила, 2-феноксиэтила, 3-фенилаллила, фенэтила, 3-фенилпропила, 3-(3-гидроксифенокси)пропила, 3-(4-фторфенокси)пропила, 3-тиофен-2-илпропила, аллила, гептила, 3-цианопропила и метила.

В соответствии с предпочтительными вариантами соединений формулы (II) согласно настоящему изобретению X- представляет собой такой анион как хлорид, бромид, трифторацетат или метансульфонат.

Также предпочтительны соединения формулы (I) или (II), в которых  $r$  означает 2 и/или в которых азабициклическая кольцевая система замещена в 3-положении.

Соединения согласно настоящему изобретению, представленные формулой (I) и их соли, такие как представленные формулой (II), могут содержать один или более асимметричных атомов углерода. В объем изобретения входят все возможные стереоизомеры, такие как соединения формулы (I) или (II), в которых атом углерода в 3-положении азабициклической кольцевой системы имеет либо R-, либо S-конфигурацию. Все отдельные изомеры и смеси изомеров входят в объем настоящего изобретения.

Следующие соединения общей формулы (I), как предполагается, указаны для иллюстрации объема настоящего изобретения:

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир *m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (3-фторфенил)-  
(3,4,5-трифторбензил)карбаминовой кислоты;

5 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир циклогексилметил-  
(2-фторфенил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир  
10 [2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (5-бромтиофен-  
2-илметил)-(2,4,5-трифторфенил)карбаминовой кислоты;

15 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4-фтор-  
2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (3-фтор-  
4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбаминовой кислоты;

20 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир тиофен-3-илметил-  
(2,4,5-трифторбензил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4-бром-  
25 5-метилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4,5-диметилфуран-  
2-илметил)-(5-метилфуран-2-илметил)карбаминовой кислоты;

30 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир фуран-3-илметил-  
(5-метил-2-трифторметилфуран-3-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир  
(2,6-дифторфенил)пент-4-енилкарбаминовой кислоты;

35 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (2,5-диметилфуран-  
3-илметил)-(2-фтор-4-метоксибензил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир  
40 [2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир бутил-  
(2,5-дифторфенил)карбаминовой кислоты;

45 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир циклопентил-  
(4,5-диметилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир  
бензилфенилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир  
бензил(4-фторфенил)карбаминовой кислоты;

5 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бензил-  
n-толилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир  
бутилфенилкарбаминовой кислоты;

10 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир фенилтиофен-  
2-илметилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир  
15 фенэтилфенилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир  
пентилфенилкарбаминовой кислоты;

20 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир пент-  
4-енилфенилкарбаминовой кислоты;

фенилтиофен-3-илметилкарбаминовой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-  
25 3-(R)иловый сложный эфир;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бутилтиофен-  
2-илметилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бис-тиофен-  
30 2-илметилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир фуран-2-илметил-  
2-тиофен-2-илметилкарбаминовой кислоты;

35 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир аллилтиофен-  
2-илметилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир циклопентилтиофен-  
40 2-илметилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир фуран-  
2-илметилфенилкарбаминовой кислоты;

45 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)-иловый сложный эфир бис-фуран-  
2-илметилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.1]гепт-4-иловый сложный эфир  
50 бензилфенилкарбаминовой кислоты;

1-азабицикло[2.2.2]окт-4-иловый сложный эфир бензилфенилкарбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (5-этилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир циклопентил-(5-этилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Следующие соли общей формулы (II) приводятся для иллюстрации объема настоящего изобретения:

(3R)-3-[(3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(2-феноксипропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-(2-феноксипропил)-3-[*m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-(3-фенилпропил)-3-[*m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(3-фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-(2-феноксипропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[циклогексилметил-(2-фторфенил)карбамоилокси]-1-(2-феноксипропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[циклогексилметил-(2-фторфенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-аллил-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-азонибицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(5-бромтиофен-2-илметил)-(2,4,5-трифторфенил)карбамоилокси]-1-(3-феноксипропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-(4-этоксикарбонилбутил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-(4-этоксикарбонилбутил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, формиат;

- (3R)-3-[(4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-  
1-(2-феноксипропил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;
- 5 (3R)-3-[(4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-  
1-(2-феноксипропил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, бромид;
- (3R)-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилокси]-  
1-(3-фенилаллил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;
- 10 (3R)-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилокси]-  
1-(3-фенилаллил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, бромид;
- (3R)-1-фенэтил-3-[тиофен-3-илметил-  
15 (2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азониабисцикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат;
- (3R)-3-[(4-бром-5-метилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-  
20 2-илметил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат;
- (3R)-3-[(4,5-диметилфуран-2-илметил)-(5-метилфуран-  
25 2-илметил)карбамоилокси]-1-[3-(3-гидроксифеноксипропил)-  
1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;
- (3R)-1-[3-(4-фторфеноксипропил)-3-[фуран-3-илметил-(5-метил-  
2-трифторметилфуран-3-илметил)карбамоилокси]-1-азониабисцикло[2.2.2]октан,  
30 трифторацетат;
- (3R)-3-[(2,5-диметилфуран-3-илметил)-(2-фтор-  
4-метоксибензил)карбамоилокси]-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
35 1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;
- (3R)-1-аллил-3-[2-(4-фторфенил)этил]-3-(3-метилтиофен-  
2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;
- 40 (3R)-1-аллил-3-[2-(4-фторфенил)этил]-3-(3-метилтиофен-  
2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, бромид;
- (3R)-3-[бутил-(2,5-дифторфенил)карбамоилокси]-1-гептил-  
45 1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;
- (3R)-1-(3-цианопропил)-3-[(2,6-дифторфенил)пент-4-енилкарбамоилокси]-  
1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;
- (3R)-3-[циклопентил-(4,5-диметилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-  
50 1-метил-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;
- 5 1-аллил-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
бромид ;
- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-фенэтил-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
бромид;
- 10 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-ил-пропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2] октан, бромид;
- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
15 1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;
- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиэтил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;
- 20 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;
- 1-аллил-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан;  
бромид;
- 25 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиэтил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-гидроксифенокси)пропил]-  
30 1-азониабцикло [2.2.2]октан, бромид;
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-фторфенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2] октан, бромид;
- 35 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2] октан, бромид;
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
40 1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;
- 3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;
- 45 1-(2-фенокси-этил)-3-(R)-(фенил-тиофен-2-илметил-карбамоилокси)-  
1-азониабцикло [2.2.2]октан, бромид;
- 1-аллил-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-  
50 1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

3-(R)(фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиэтил)-

1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

1-гептил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-

1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

1-аллил-3-(R)-(фенил-тиофен-3-илметил-карбамоилокси)-1-азониа-

бцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-

1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

1-(2-феноксиэтил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-

1-азониабцикло [2.2.2]октан, бромид;

3-(R)(бис-тиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-

1-азониабцикло [2.2.2]октан, бромид;

3-(R)(бис-тиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-

1-азониабцикло [2.2.2]октан, бромид;

1-аллил-3-(R)(аллилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-

1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

3-(R)(циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-

1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

3-(R)(фуран-2-илметилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-

1-азониабцикло [2.2.2]октан, трифторацетат;

1-аллил-3-(R)(бис-фуран-2-илметилкарбамоилокси)-

1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[(3-фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-

1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(5-этилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-

2-илметил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан,

бромид;

(3R)-3-[циклопентил-(5-этилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-метил-

1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид.

Особенно предпочтительные индивидуальные соединения формулы (I) включают следующие соединения:

(3R)-1-азабцикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир

[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (5-бромтиофен-2-илметил)-(2,4,5-трифторфенил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир тиофен-3-илметил-(2,4,5-трифторбензил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4-бром-5-метилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4,5-диметилфуран-2-илметил)-(5-метилфуран-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир фуран-3-илметил-(5-метил-2-трифторметилфуран-3-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (2,5-диметилфуран-3-илметил)-(2-фтор-4-метоксибензил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир [2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир бутил-(2,5-дифторфенил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (2,6-дифторфенил)пент-4-енилкарбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир циклопентил-(4,5-диметилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (5-этилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты.

Особенно предпочтительные индивидуальные соединения формулы (II) включают следующие соединения:

(3R)-3-[(3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиэтил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-(2-феноксипропил)-3-[*m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

5 (3R)-1-(3-фенилпропил)-3-[*m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(3-фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-  
1-(2-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

10 (3R)-1-аллил-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-  
2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(5-бромтиофен-2-илметил)-(2,4,5-трифторфенил)карбамоилокси]-  
15 1-(3-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-  
2-илметил)карбамоилокси]-1-(4-этоксикарбонилбутил)-

20 1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[(4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-  
1-(2-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

25 (3R)-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилокси]-  
1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-1-фенэтил-3-[тиофен-3-илметил-  
30 (2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат;

(3R)-3-[(4-бром-5-метилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-  
2-илметил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
35 трифторацетат;

(3R)-3-[(4,5-диметилфуран-2-илметил)-(5-метилфуран-  
2-илметил)карбамоилокси]-1-[3-(3-гидроксифеноксипропил)]-  
40 1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-1-[3-(4-фторфеноксипропил)]-3-[фуран-3-илметил-(5-метил-  
2-трифторметилфуран-3-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
45 трифторацетат;

(3R)-3-[(2,5-диметилфуран-3-илметил)-(2-фтор-  
4-метоксибензил)карбамоилокси]-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
50 1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-1-аллил-3-[2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[бутил-(2,5-дифторфенил)карбамоилокси]-1-гептил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-1-(3-цианопропил)-3-[(2,6-дифторфенил)пент-4-енилкарбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[циклопентил-(4,5-диметилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-метил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[(3-фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(5-этилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-(4-этоксикарбонилбутил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, формиат;

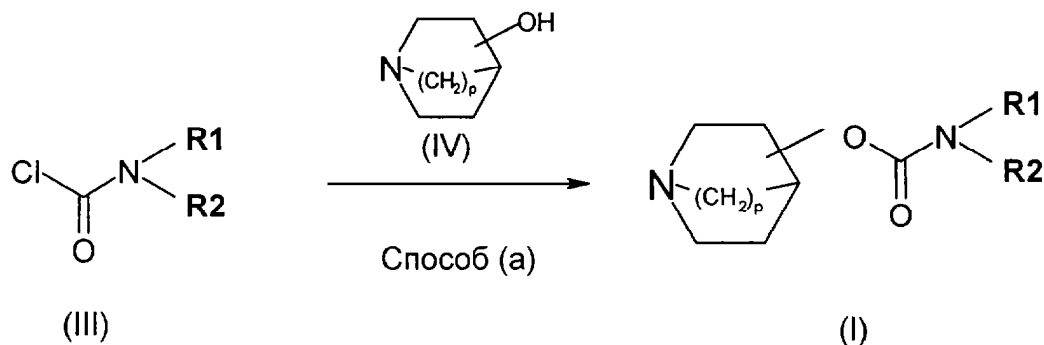
(3R)-3-[(4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиэтил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилокси]-1-(3-фенилаллил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-аллил-3-[2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид.

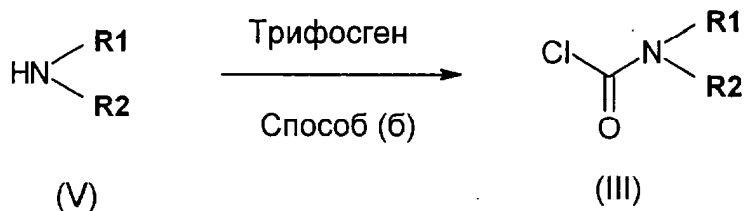
Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений формул (I) и (II).

Соединения общей формулы (I) могут быть получены способом (а), показанным на следующей схеме и подробно описанными в разделе, посвященном экспериментальным примерам.



В формулах (I), (III) и (IV) R1, R2 и р являются такими, как определено выше.

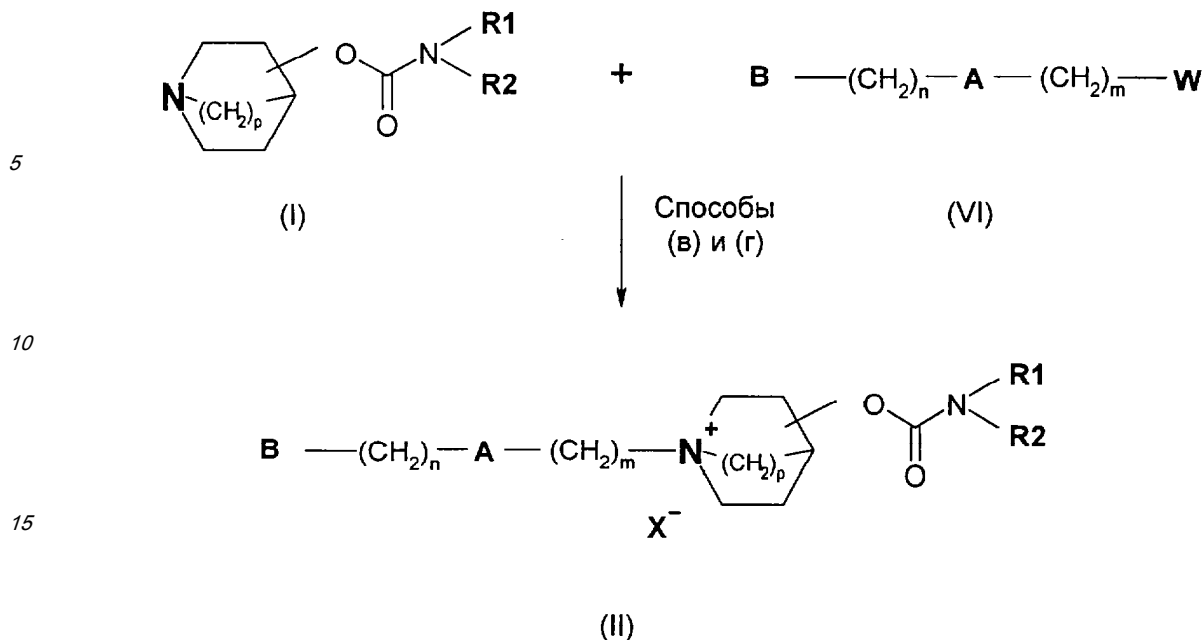
Соединения общей формулы (III) могут быть получены из соответствующих вторичных аминов в соответствии с общим способом (б), описанным в литературе.



Амины общей формулы (V), которые не являются коммерчески доступными, могут быть получены посредством синтеза в соответствии с общепринятыми методиками, такими как алкилирование анилинов или восстановительное алкилирование. Например, амины, в которых R1 представляет собой замещенный тиофен-2-илметил или замещенный фуран-2-илметил, и R2 является таким, как определено выше, могут быть получены восстановительным алкилированием. Соответствующий альдегид обрабатывают соответствующим первичным амином с получением при этом имина, который восстанавливают боргидридом натрия в MeOH, получая при этом вторичный амин.

Карбаматы формулы (I) могут быть превращены в фармацевтически приемлемые соли с использованием методик, известных из предшествующего уровня техники. Обычно карбамат формулы (I) обрабатывают неорганической или органической кислотой, такой как фумаровая, виннокаменная, муравьиная, янтарная или хлороводородная.

Четвертичные аммониевые производные общей формулы (II) могут быть получены взаимодействием алкилирующего агента общей формулы (VI) с соединениями общей формулы (I), как показано на приведенной ниже схеме. В формулах (I), (II) и (VI) значения R1, R2, A, B, X, n, m и р являются такими, как определено выше.



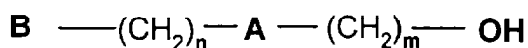
В формуле (VI) W представляет собой любую подходящую отщепляемую группу, например, такую как группа X, как это определено выше.

Предпочтительно, W представляет собой группу X.

Эта реакция алкилирования может быть проведена с использованием двух различных экспериментальных методик, (в) и (г), которые описаны ниже в разделе, посвященном экспериментальным примерам. Способ (г), в частности, представляет собой новый способ проведения эксперимента, с использованием методики твердофазной экстракции, которая позволяет параллельно осуществить получение нескольких соединений. Если W представляет собой группу иную, чем X, четвертичную аммониевую соль формулы (II) получают из продукта, получаемого способом (в) или (г) посредством проведения обменной реакции согласно общепринятой методике, используемой для замены аниона W<sup>-</sup> на необходимый анион X<sup>-</sup>.

Способы (в) и (г) описаны в разделе, посвященном экспериментальным примерам. Соединения общей формулы (VI), которые не являются коммерчески доступными, получают синтезом с использованием общепринятых методик. Например, соединения, в которых n = 0 и A = -O-, -S- или -NR<sub>4</sub>, где R<sub>4</sub> является таким, как определено выше, получают взаимодействием соответствующего производного спирта, тиола или амина или его натриевой или калиевой соли с алкилирующим агентом общей формулы Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, в которой W может представлять собой галоген, и Y может представлять собой галоген или остаток

сложного эфира – сульфоната. В соответствии с другими примерами соединения общей формулы (VI), в которой  $n \geq 1$ , синтезируют из соответствующего производного спирта общей формулы (VII) в соответствии с известными способами.



(VII)

Соединения формулы (IV) могут представлять собой следующие соединения:

4-гидрокси-1-азабицикло[2.2.1]гептан, это соединение описано в WO93/15080;

4-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октан, это соединение описано в статье: Grob, C.A. et.al. *Helv.Chim.Acta* (1958), v. 41, p. 1184-1190;

(3R)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октан или (3S)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октан, это соединение описано в статье: Ringdahl, R. *Acta Pharm Suec.* (1979), 16, 281-283 и коммерчески доступно от фирмы «CU Chemie Uetikon GmbH».

Структуру полученных соединений подтверждают методами  $^1H$ -ЯМР (ядерного магнитного резонанса) и масс-спектрологии. Спектры ЯМР регистрируют с использованием спектрометра «Varian», 300 МГц, химические сдвиги выражают в миллионных долях (м.д.) ( $\delta$ ) по сравнению с внутренним стандартом – тетраметилсиланом. Чистоту соединений определяют методом ЖХВР (жидкостной хроматографии высокого разрешения) с использованием обращено-фазовой хроматографии на приборе «Waters». Молекулярные ионы получают посредством масс-спектрологии с ионизацией электроспреем с использованием аппаратуры фирмы «Hewlett Packard». ЖХВР-МС (жидкостная хроматография высокого разрешения в сочетании с масс-спектрологией) осуществляют на приборе фирмы «Gilson», снабженном бинарным насосом («Gilson piston pump 321»); вакуумным дегазатором («Gilson 864»); коллектором ввода фракций («Gilson liquid handler 215»); двумя модулями инъекции, аналитическим и препаративным (Gilson 819); вентилем («Gilson Valvemate 7000»); сплиттером 1/1000 («Acurate, LC Packings»); подкачивающим насосом («Gilson 307»); детектором с диодной матрицей («Gilson 170») и масс-

спектрометрическим детектором («Thermoquest Finnigan aQ», квадрупольным масс-спектрометром с использованием ES - АРСІ ионизации). При работе оборудования для ЖХВР-МС управление осуществляют с использованием IBM РС-совместимого компьютера.

#### Способ (а)

#### Пример 1

Получение (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира бутилфенилкарбаминовой кислоты

К 70 мл сухого толуола добавляют 0,65 г (28,50 ммоль) натрия. Суспензию кипятят с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. После того, как весь натрий растворится, добавляют 3,60 г (28,30 ммоль) (3R)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октана и продолжают перемешивание в течение 2 часов, за это время весь натрий вступит в реакцию с образованием при этом алкоголята. Затем медленно добавляют 6,00 г (28,30 ммоль) фенилбутилкарбамоилхлорида (промежуточное соединение I-1), растворенного в 30 мл толуола. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение одного часа, и затем реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию фильтруют и полученный фильтрат упаривают. К остатку добавляют эфир и перемешивают в течение 10 мин. Суспензию фильтруют и концентрируют фильтрат в вакууме, получая при этом 7,18 г коричневого маслянистого вещества. Этот продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, смесь хлороформ/этанол/аммиак в соотношении 140:8:1) с получением при этом 1,78 г (5,89 ммоль) (выход 22%) чистого соединения, структура которого подтверждается данными <sup>1</sup>H-ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,9 (m, 3H), 1,3 (m, 4H), 1,5 (m, 4H), 1,9 (s, 1H), 2,7 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H);

масс-спектроскопия, [M+1]<sup>+</sup>: 303.

#### Пример 2

Получение (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира циклопентилтиофен-2-илметилкарбаминовой кислоты

К 70 мл сухого толуола добавляют 0,57 г (24,59 ммоль) натрия. Суспензию кипятят с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. После того, как весь натрий растворится, добавляют, 3,11 г (24,42 ммоль)

(3R)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октана и перемешивают в течение 2 часов, за это время весь натрий вступает в реакцию с образованием при этом  
5 алкохолята. Затем медленно добавляют 4,96 г (20,35 ммоль) циклопентилтиофен-  
2-илметилкарбамоилхлорида (промежуточное соединение I-2), растворенного в  
30 мл толуола. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение  
10 пяти часов, и затем реакционную смесь перемешивают в течение ночи при  
комнатной температуре. Суспензию фильтруют и промывают фильтрат водой.  
Органический слой экстрагируют, используя 20 %-ную HCl, и затем водный слой  
подщелачивают 8 Н раствором NaOH, после чего экстрагируют этилацетатом.  
15 Органический слой промывают водой, высушивают над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и  
упаривают. Полученное маслянистое вещество (4,50 г) очищают колоночной  
хроматографией (силикагель, хлороформ/этанол/аммиак в соотношении 225:8:1),  
20 получая при этом 2,25 г (6,73 ммоль) (выход 33%) чистого соединения,  
структура которого подтверждается данными <sup>1</sup>H-ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,20-1,40 (m, 1H), 1,45-1,72 (m, 11H), 1,89  
25 (bs, 1H), 2,45-2,62 (m, 5H), 3,03-3,10 (m, 1H), 4,22 (bs, 1H), 4,50-4,63 (m, 3H),  
6,93-6,99 (m, 2H), 7,38 (m, 1H);

масс-спектрокопия, [M+1]<sup>+</sup>: 335.

### 30 Пример 3

Получение 1-азабицикло[2.2.1]гепт-4-илового сложного эфира  
бензилфенилкарбаминовой кислоты

35 В двухгорлую колбу в атмосфере азота помещают 3 мл ТГФ и 150 мг  
(1,33 ммоль) 4-гидрокси-1-азабицикло[2.2.1]гептана. Полученную суспензию  
охлаждают до -60°C и добавляют по каплям 0,7 мл (1,46 ммоль) LDA. После  
40 добавления температуре дают повыситься до 0°C и выдерживают в течение двух  
часов. Добавляют в течение 30 минут раствор 295 мг (1,20 ммоль)  
бензилфенилкарбамоилхлорида в 2 мл ТГФ. Реакционной смеси дают медленно  
нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов.  
45 Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.  
Полученный остаток экстрагируют дихлорметаном и водой. Органический слой  
экстрагируют 2Н раствором HCl и затем водный слой подщелачивают, используя  
50 8 Н раствор NaOH, после чего экстрагируют дихлорметаном. Органические слои  
высушивают над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают. Полученное маслянистое

вещество (162 мг) очищают посредством ЖХВР-МС, получая при этом 4,86 мг (0,015 ммоль), 1,3% чистого соединения в виде формиата, структура которого подтверждается данными  $^1\text{H}$ -ЯМР.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,86 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 2,77 (bs, 2H), 3,03 (bs, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,14-7,32 (m, 10H). 8,19 (s, 1H);

масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{HCOO}]^+$  : 323.

#### Пример 4

Получение (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира *m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбаминовой кислоты

К 140 мл сухого толуола добавляют 0,69 г (30 ммоль) натрия (небольшими порциями). Суспензию кипятят с обратным холодильником при интенсивном перемешивании. После того, как весь натрий растворится, добавляют 3,78 г (29,73 ммоль) (3R)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октана, в пять приемов, и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, за это время весь натрий вступает в реакцию с образованием при этом алкоголята.

Затем медленно добавляют раствор 8,11 г (25,85 ммоль) *m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилхлорида (промежуточное соединение I-3) в 60 мл толуола. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, и затем перемешивают при комнатной температуре в течение еще 64 часов. По истечении этого времени реакционную смесь фильтруют и полученный раствор экстрагируют, используя 2 Н раствор HCl (2 x 125 мл).

Водные слои объединяют, подщелачивают твердым  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и экстрагируют, используя  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой высушивают над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Полученное маслянистое вещество (6,30 г) очищают колоночной хроматографией (силикагель, смесь хлороформ/этанол в соотношении 5:1), получая при этом 3,05 г (29,2%) чистого соединения в виде маслянистого вещества, структура которого подтверждается данными  $^1\text{H}$ -ЯМР.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22-1,40 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,60-2,90 (m, 5H), 3,17-3,26 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,82-7,0 (m, 3H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H);

масс-спектроскопия,  $[\text{M}+1]^+$  : 405.

#### Пример 5

Получение (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира [2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты

Смесь 0,7 г (0,018 моль) гидрида натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле) и 1,8 г (0,014 моль) (3R)-3-гидрокси-1-азабицикло[2.2.2]октана в 70 мл толуола кипятят с обратным холодильником в течение двух часов для того, чтобы получить алкоголь. Получают суспензию белого твердого вещества.

Затем медленно добавляют раствор 4,5 г (0,014 моль) [2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилхлорида в 30 мл толуола. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов и затем

перемешивают при комнатной температуре в течение еще 64 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до 0-5°C и осторожно при перемешивании добавляют 75 мл воды. Органическую фазу отделяют и экстрагируют, используя 2 Н раствор HCl (2 x 75 мл). Водные фазы объединяют, подщелачивают, используя 2Н раствор NaOH, и экстрагируют толуолом (2 x 75 мл) .

Органические слои объединяют и концентрируют раствор досуха. Полученное маслянистое вещество (1,80 г) объединяют с 0,3 г продукта, полученными на предыдущей стадии и очищают колоночной хроматографией (силикагель, в качестве элюента используют смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH в соотношении 90:10:1), получая при этом 1,1 г (суммарный выход 13,7%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества, структура этого соединения подтверждается данными <sup>1</sup>H-ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,33 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,35-2,85 (m, 7H), 3,07 (m, 1H), 3,20-3,45 (m, 2H), 4,45-4,65 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 7,33 (m, 1H).

масс-спектрокопия [M+1]<sup>+</sup>: 403.

[2-(4-Фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилхлорид получают в соответствии со способом (б), используя в качестве исходного соединения соответствующий амин.

#### Способ (б)

Карбамоилхлориды общей формулы (III) получают согласно методике, описанной в литературе: M. Saraswati et al. Drug Development Research (1994), 31, 142-146; G. M. Shutske et al. J. Heterocycl. Chem. (1990), 27, 1617; GB 1246606; US 2762796.

Подготовительный пример 1

Промежуточное соединение I-1 – получение бутилфенилкарбамоилхлорида.

К раствору 6,72 г (45 ммоль) бутилфениламина в 50 мл метиленхлорида, охлажденному до 10°C, медленно добавляют при перемешивании 6,67 г (22,5 ммоль) трифосгена в 40 мл метиленхлорида. Взаимодействие продолжают при комнатной температуре в течение 27 часов. Растворитель упаривают и полученный остаток дважды экстрагируют *n*-гексаном. Органический раствор концентрируют в вакууме, получая при этом 9,11 г (43,03 ммоль) желтого маслянистого вещества (выход 96%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,9 (m, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Подготовительный пример 2

Промежуточное соединение I-2 – получение циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилхлорида

К раствору 5,0 г (27,58 ммоль) циклопентилтиофен-2-илметиламина в 40 мл метиленхлорида при 10°C медленно добавляют при перемешивании 4,09 г (13,79 ммоль) трифосгена в 35 мл метиленхлорида. Взаимодействие осуществляют, продолжая перемешивание при комнатной температуре в течение 64 часов, кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов и дополнительно выдерживают в течение 25 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривают и полученный остаток экстрагируют *n*-гексаном. Органический раствор концентрируют с получением при этом 4,96 г (20,34 ммоль) коричневого маслянистого вещества (выход 74%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,4 (m, 8H), 4,2 (bs, 1H), 4,5 (m, 2H), 6,8-7,3 (m, 3H).

Подготовительный пример 3

Промежуточное соединение I-3 – получение *m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилхлорида

К раствору 6,5 г (25,87 ммоль) *m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)амина (промежуточное соединение I-7) в 45 мл метиленхлорида, охлажденному при -10°C, медленно добавляют при перемешивании раствор 3,84 г (12,94 ммоль) трифосгена в 25 мл метиленхлорида. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, перемешивают при этой температуре в течение 2 часов и затем кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов. По истечении этого времени образовавшееся при проведении процесса твердое вещество

растворяется. Растворитель упаривают и полученный остаток обрабатывают *n*-гексаном при  $-25^{\circ}\text{C}$ . Растворимую часть отделяют и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая при этом 8,2 г маслянистого вещества.

Структуру соединения подтверждают данными  $^1\text{H}$ -ЯМР.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,70-7,10 (m, 3H), 7,10-7,40 (m, 3H).

#### Подготовительный пример 4

Промежуточное соединение I-4 – получение 3-фторфенил-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилхлорида

К раствору 3,4 г (13,30 ммоль) 3-фторфенил-(3,4,5-трифторбензил)амина (промежуточное соединение I-8) в 25 мл метиленхлорида, охлажденному при  $-10^{\circ}\text{C}$ , медленно добавляют при перемешивании раствор 2,0 г (6,70 ммоль) трифосгена в 15 мл метиленхлорида. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и при этой температуре перемешивают в течение 17 часов. После этого твердое вещество, образовавшееся при проведении процесса, отфильтровывают и затем фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный остаток обрабатывают *n*-гексаном при  $-25^{\circ}\text{C}$ . Растворимую часть отделяют и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме досуха, получая при этом 2,65 г (выход 62,8%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества. Структуру соединения подтверждают данными  $^1\text{H}$ -ЯМР.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  30 (s, 2H), 6,70-7,0 (m, 4H), 7,0-7,20 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 1H).

#### Подготовительные примеры 5-12

Примерами некоторых других соединений формулы (III), которые получают согласно настоящему изобретению в соответствии со способом (б), являются следующие соединения:

(3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилхлорид;

циклогексилметил-(2-фторфенил)карбамоилхлорид;

[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилхлорид;

(5-бромтиофен-2-илметил)-(2,4,5-трифторфенил)карбамоилхлорид;

(4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилхлорид;

(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилхлорид;

(4,5-диметилфуран-2-илметил)-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилхлорид;

[2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилхлорид.

Подготовительный пример 13

5 Промежуточное соединение I-5 – получение [2-(3,4-диметоксифенил)этил]-  
(5-метилфуран-2-илметил)амина

К раствору 4,82 г (26,6 ммоль) 2-(3,4-диметоксифенил)этиламина и 3,0 г  
10 (27,2 ммоль) 5-метилфуран-2-карбальдегида в 65 мл EtOH добавляют 18,3 г  
молекулярных сит (0,3 нм) и полученную смесь кипятят с обратным  
холодильником в течение 4 часов. После этого реакцию смесь охлаждают до  
комнатной температуры и фильтруют. Полученный раствор концентрируют в  
15 вакууме с получением при этом маслянистого вещества. Это маслянистое  
вещество растворяют в 65 мл MeOH и добавляют небольшими порциями 1,01 г  
(26,6 ммоль) NaBH<sub>4</sub>, поддерживая температуру реакционной смеси равной  
20 комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают при этой температуре  
дополнительно в течение 16 часов. После этого растворитель упаривают в  
вакууме и полученный остаток обрабатывают 150 мл воды и затем дважды  
25 экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают насыщенным  
раствором соли, высушивают над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают  
досуха, получая при этом 6,05 г (выход 82,6%) указанного в заголовке  
30 соединения в виде маслянистого вещества.

Масс-спектрокопия, [M+1]<sup>+</sup>: 276;

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2,75 (s, 3H), 2,70-2,95 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,85 (два  
35 синглета, 6H), 5,85 (m, 1H), 6,02 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 3H).

Подготовительный пример 14

40 Промежуточное соединение I-6 – получение (5-бромтиофен-2-илметил)-  
(2,4,5-трифторфенил)амина

К раствору 2 г (13,6 ммоль) 2,4,5-трифторфениламина и 2,66 г (13,9 ммоль)  
5-бромтиофен-2-карбальдегида в 30 мл EtOH, добавляют 9,4 г молекулярных сит  
(0,3 нм) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение  
45 20 часов. После этого реакцию смесь охлаждают до комнатной  
температуры, фильтруют и упаривают растворитель в вакууме. Полученное  
маслянистое вещество растворяют в 30 мл MeOH и добавляют небольшими  
50 порциями 0,51 г (13,6 ммоль) NaBH<sub>4</sub>, поддерживая температуру реакционной

смеси равной комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают при этой температуре дополнительно в течение 20 часов. После этого растворитель упаривают в вакууме и полученный остаток обрабатывают, используя 100 мл воды, и затем дважды экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, высушивают над безводным  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают досуха, получая при этом 3,2 г маслянистого вещества. Эти 3,2 г объединяют с 3,5 г, полученными на последующей стадии, и суммарный полученный продукт (6,7 г) очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексан/ $AcOEt$  в соотношении 5:1  $\rightarrow$  1:1. Соответствующие фракции объединяют, получая при этом 0,95 г указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества (суммарный выход 8,2%).

Масс-спектрокопия  $[M+1]^+$ : 321,323;

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,0 (bs, NH, 1H), 4,40 (s, 2H), 6,40-6,65 (m, 1H), 6,75-7,10 (m, 3H).

#### Подготовительный пример 15

Промежуточное соединение I-7 – получение *m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)амин

К раствору *m*-толиламина (3,26 г, 3,27 мл, 30,5 ммоль) и 2,4,5-трифторбензальдегида (5,0 г, 31,2 ммоль) в 60 мл  $EtOH$ , добавляют 21 г молекулярных сит (0,3 нм) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Полученный раствор концентрируют в вакууме, получая при этом маслянистое вещество. Это маслянистое вещество растворяют в 60 мл  $MeOH$  и добавляют небольшими порциями 1,15 г (30,5 ммоль)  $NaBH_4$ , поддерживая температуру реакционной смеси равной комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение дополнительно 16 часов. После этого растворитель упаривают в вакууме и полученный остаток обрабатывают, используя 100 мл воды, затем дважды экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, высушивают над безводным  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме досуха, получая при этом 6,5 г (выход 84,8%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества

(которое затвердевает при низкой температуре). Структуру соединения подтверждают данными  $^1\text{H-RMN}$  и масс-спектрологии.

ГХ/МС:  $[\text{M}]^+$ : 251;

$^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,25 (s, 3H), 4,0 (bs, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,35-6,65 (m, 3H), 6,85-7,40 (m, 3H).

#### Подготовительный пример 16

Промежуточное соединение I-8 – получение (3-фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)амин

Смесь 3,7 г (3,2 мл, 33,3 ммоль) 3-фторфениламина, 2,5 г (11,1 ммоль) 5-(бромметил)-1,2,3-трифторбензола и 1,53 г (11,1 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 30 мл толуола, кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч и перемешивают при комнатной температуре еще в течение 16 часов. После этого реакционную смесь фильтруют и полученное твердое вещество промывают толуолом. Толуольные растворы объединяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, высушивают над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют в вакууме досуха, получая при этом 5,0 г маслянистого остатка. Это маслянистое вещество обрабатывают диэтиловым эфиром, затем полученное твердое вещество отделяют фильтрованием и выбрасывают. Фильтрат концентрируют досуха и очищают, используя трубку с шаровым расширением, перегонкой при пониженном давлении. После отгонки избытка 3-фторфениламина (0,15 мм Hg, нагрев при  $100^\circ\text{C}$ ) отгоняют 2,40 г (выход 84,8%) указанного в заголовке соединения (0,15 мм Hg, нагрев  $175\text{-}200^\circ\text{C}$ ). Структура соединения подтверждается данными масс-спектрологии и  $^1\text{H-RMN}$ .

ГХ/МС:  $[\text{M}]^+$ : 255;

$^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,30 (s, 2H), 4,0-4,50 (bs, 1H), 6,20-6,55 (m, 3H), 6,80-7,25 (m, 3H).

3-Фторфенил-(3,4,5-трифторбензил)амин также получают восстановительным алкилированием, используя в качестве исходных соединений 3,4,5-трифторбензальдегид и 3-фторфениламин.

#### Подготовительные примеры 17-22

Некоторые другие примеры полученных соединений формулы (V) согласно настоящему изобретению включают:

(3-фторбензил)-(3-фторфенил)амин;  
 циклогексилметил-(2-фторфенил)амин;  
 (4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)амин;  
 (3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметиламин;  
 (4,5-диметилфуран-2-илметил)-(5-метилфуран-2-илметил)амин;  
 [2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)амин.

#### Способ (в)

#### Пример 6

Получение (3R)-3-(бис-тиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октана, бромида.

Смешивают 0,54 г (1,5 ммоль) (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира бис-тиофен-2-илметилкарбаминовой кислоты, 7,5 мл тетрагидрофурана и 0,46 г (2,25 ммоль) 2-(3-бромпропил)тиофена. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов и затем перемешивают при комнатной температуре еще 16 часов. Добавляют эфир и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин. Растворитель экстрагируют и добавляют дополнительное количество эфира. Эту процедуру повторяют несколько раз для того, чтобы удалить алкилирующий агент. В заключение суспензию фильтруют и полученный остаток высушивают в вакуумном шкафу. Выход составляет 0,69 г (1,22 ммоль) (81%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) : 1,78-2,10 (m, 6H), 2,34 (bs, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,21-3,46 (m, 7H), 3,89 (m, 1H), 4,54 (m, 4H), 5,06 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 4H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 3H);

масс-спектрокопия  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 487; т. пл.: 143°C.

#### Пример 7

Получение (3R)-1-(2-феноксипропил)-3-[*m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октана, бромида

Смешивают 0,300 г (0,742 ммоль) (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира *m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбаминовой кислоты, 7,0 мл тетрагидрофурана и 0,253 г (1,258 ммоль) (2-бромэтокси)бензола. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 55 часов и оставляют при перемешивании при комнатной температуре еще в течение 16 часов. После этого растворитель упаривают в вакууме. Добавляют эфир и полученную смесь

перемешивают, получая при этом твердое вещество. Это твердое вещество обрабатывают несколько раз эфиром для того, чтобы удалить оставшийся алкилирующий агент. В заключение суспензию фильтруют и полученное твердое  
 5 вещество промывают эфиром и высушивают. Выход составляет 0,34 г (75,5%).

Т. пл.: 137,3-139,1°C;

масс-спектрокопия [M-Br]<sup>+</sup>: 525;

10 <sup>1</sup>H-ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,40-1,70 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 6H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,95-7,30 (m, 7H), 7,30-7,60 (m, 4H).

15 Пример 8

Получение (3R)-1-аллил-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октана, бромида

20 0,300 г (0,7 ммоль) (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира [2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбаминовой кислоты растворяют в 5 мл CHCl<sub>3</sub> и 3,5 мл ацетонитрила. К этому раствору добавляют  
 25 0,30 мл (0,423 г, 3,5 ммоль) аллилбромида и полученную смесь перемешивают в течение 21 часа при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Растворители упаривают. Полученный остаток обрабатывают несколько раз эфиром, получая  
 30 при этом маслянистое вещество, которое перерастворяют в CHCl<sub>3</sub> и упаривают досуха с получением при этом 0,365 г (выход 94,8 %) указанного в заголовке соединения.

35 Масс-спектрокопия [M-Br]<sup>+</sup>: 469.

Способ (г)

Пример 9

40 Получение (3R)-1-гептил-3-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октана, трифторацетата

30 мг (0,08 ммоль) (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового сложного эфира фенилтиофен-3-илметилкарбаминовой кислоты растворяют в 1 мл ДМСО. К  
 45 этому раствору добавляют 75 мг (0,40 ммоль) гептилбромида. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре полученную смесь очищают твердофазной экстракцией с использованием катионообменного  
 50 картриджа «Mega Bond Elut cartridge», предварительно обработанного при

pH = 7,5 с использованием 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-буфера. Реакционную смесь наносят на картридж и промывают сначала, используя 2 мл ДМСО, и затем три раза, используя 5 мл CH<sub>3</sub>CN, отмывая при этом все исходные вещества. Аммониевые производные элюируют, используя 5 мл 0,03 М раствора ТФК в смеси CH<sub>3</sub>CN:CHCl<sub>3</sub> (в соотношении 2:1). Этот раствор нейтрализуют, используя 300 мг поли(4-винилпиридина), фильтруют и упаривают досуха.

Выход указанного в заголовке соединения составляет 12 мг (34%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,60-2,19 (m, 7H), 3,00-3,41 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,99 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,21-7,39 (m, 6H), 7,49-7,52 (m, 1H);

масс-спектрометрия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 441.

В объем настоящего изобретения также входят фармацевтические композиции, которые включают в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно производное хинуклидина общей формулы (I) или (II) в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Предпочтительно, композицию приготавливают в форме, приемлемой для перорального введения.

Фармацевтически приемлемые носитель или разбавители, которые смешивают с активным соединением или соединениями, с получением при этом композиции согласно настоящему изобретению, хорошо известны сами по себе, и выбор конкретно используемых вспомогательных веществ зависит, среди прочего, от способа введения композиции.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно применяют для перорального введения. В этом случае композиции для перорального введения могут быть представлены в виде таблеток, таблеток с пленочным покрытием, жидких средств для ингаляции, порошковых ингаляций и аэрозолей для ингаляции; которые содержат одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению; такие препараты могут быть получены способами, хорошо известными из предшествующего уровня техники.

Разбавители, которые могут быть использованы для приготовления препаратов, включают такие жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активным ингредиентом, вместе с подкрашивающими агентами или агентами, улучшающими вкус и запах, если это требуется. Таблетки или

таблетки с пленочным покрытием могут подходящим образом содержать от 0,1 мг до 500 мг, предпочтительно, от 0,5 до 200 мг активного ингредиента.

5 Композиции для ингаляций могут содержать от 1 мкг до 1000 мкг, предпочтительно, от 10 до 800 мкг активного ингредиента. При терапевтическом  
лечении человека доза соединения общей формулы (I) или (II) будет зависеть от  
10 требующегося эффекта и продолжительности лечения; дозы для взрослых  
обычно составляют от 0,5 мг до 300 мг в день при приеме в виде таблеток и от 10  
мкг до 800 мкг в день для ингаляционных средств.

Соединения согласно настоящему изобретению, или фармацевтические  
15 композиции, содержащие их, могут быть использованы вместе с  $\beta_2$ -агонистом,  
стероидом, противоаллергическим лекарственным средством и/или ингибитором  
фосфодиэстеразы IV для одновременного, отдельного или последовательного  
20 использования при лечении респираторного заболевания.

#### Фармакологическое действие

Следующие примеры приведены для демонстрации высокой  
25 фармацевтической активности соединений согласно настоящему изобретению.  
Результаты связывания с мускариновым рецептором человека и тестирования на  
бронхоспазм у морских свинок получены таким образом, как описано ниже.

#### Исследование связывания с мускариновым рецептором человека

30 Связывание [ $^3$ H]-NMS с мускариновыми рецепторами проводили в  
соответствии с методикой, описанной в статье: Waelbroeck et al (1990), Mol.  
Pharmacol., 38: 267-273. Исследование проводят при температуре 25°C.  
35 Используют препараты мембран стабильно трансфектированных K1-клеток  
яичников китайских хомяков (CHO), экспрессирующие гены для мускариновых  
рецепторов человека.

40 Для определения IC<sub>50</sub> препараты мембран суспендируют в DPBS до  
конечной концентрации 89 мкг/мл для M3 подтипа. Суспензию мембран  
инкубируют с меченым тритием соединением в течение 60 мин. После  
45 инкубирования фракцию мембран отделяют посредством фильтрации и  
определяют радиоактивность связанных с мембраной соединений.  
Неспецифическое связывание определяют посредством добавления 10<sup>-4</sup> M  
50 атропина. Исследование проводят в отношении по меньшей мере шести

концентраций, осуществляя параллельно по два измерения, с построением индивидуальных кривых замещения.

5 Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению обладают высоким сродством по отношению к мускариновым M3 рецепторам. Предпочтительные соединения согласно  
10 настоящему изобретению характеризуются величиной IC<sub>50</sub> (нМ) для M3 рецепторов, составляющей менее, чем 35 нМ, наиболее предпочтительно, менее чем 10 нМ.

15 Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению также обладают высокой селективностью по отношению к M3 рецепторам по сравнению с селективностью в отношении M2 рецепторов. Так, соотношение IC<sub>50</sub> M2 / IC<sub>50</sub> M3 составляет более, чем 5, предпочтительно, более, чем 10,  
20 наиболее предпочтительно, более чем 15.

#### Тестирование на бронхоспазм у морских свинок

Исследования проводили в соответствии с методикой, описанной в статье:  
25 Н. Konzett, F. Rössler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71-74. Из водных растворов агентов, подвергаемых тестированию, получают аэрозоль и вводят его посредством ингаляции подвергнутым анестезии принудительно вентилируемым  
30 самцам морских свинок (линия «Dunkin-Hartley»). Бронхиальный отклик на внутривенное введение ацетилхолина определяли до и после введения лекарственного средства, изменения легочного сопротивления для нескольких  
35 точек во времени выражают в виде процента ингибирования бронхоспазма.

Соединения согласно настоящему изобретению проявляют высокую бронходилаторную активность и обладают длительным действием.

Исходя из описанных выше результатов исследований, специалист в данной  
40 области техники может легко понять, что соединения согласно настоящему изобретению обладают значительной антимускариновой активностью (M3) и вследствие этого могут быть использованы для лечения заболеваний, протекание  
45 которых связано с мускариновым M3 рецептором, включая респираторные заболевания, такие как хроническое обструктивное заболевание легких, бронхит, астма, бронхиальная гиперреактивность и ринит; заболевания мочевого пузыря, такие как непроизвольное мочеиспускание и недержание мочи, поллакиурия  
50 (учащенное мочеиспускание), неврогенная дисфункция мочевого пузыря, ночное

недержание мочи, нестабильное функционирование мочевого пузыря, цистоспазм и хронический цистит; желудочно-кишечные заболевания, такие как синдром раздраженного кишечника, спастический колит, дивертикулит и пептическая язва; а также заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как вагусно индуцированная синусовая брадикардия. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения респираторных заболеваний, таких как хроническое обструктивное заболевание легких, хронический бронхит, астма и ринит; урологических заболеваний, таких как непроизвольное мочеиспускание и недержание мочи, учащенное мочеиспускание при поллакиурии нервного происхождения, нейрогенный мочевой пузырь, ночной энурез, нестабильное функционирование мочевого пузыря, цистоспазм и хронический цистит; а также желудочнокишечных заболеваний, таких как синдром раздраженного кишечника, спастический колит и дивертикулит.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) или (II) или к фармацевтически приемлемой композиции, включающей соединение формулы (I) или (II), для использования при осуществлении способа лечения человека или животного посредством терапии, в частности, для лечения респираторных, урологических или желудочно-кишечных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой композиции, включающей соединение формулы (I) или (II) для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения респираторных, урологических или желудочно-кишечных заболеваний.

Кроме того, соединения формулы (I) или (II) и фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) или (II), могут быть использованы при осуществлении способа лечения респираторного, урологического или желудочно-кишечного заболевания, такой способ включает введение пациенту – человеку или животному, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или (II).

Кроме того, соединения формулы (I) или (II) и фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) или (II) могут быть

использованы в сочетании с другими лекарственными средствами,  
эффективными при лечении этих заболеваний. Например, в сочетании с  $\beta_2$   
агонистами, стероидами, противоаллергическими лекарственными средствами,  
ингибиторами фосфодиэстеразы IV и/или ингибиторами лейкотриена D4 (LTD4),  
для одновременного, раздельного или последовательного использования при  
лечении респираторного заболевания.

Таким образом, настоящее изобретение относится к набору продуктов,  
включающему

(i) соединение согласно настоящему изобретению; и

(ii) другое соединение, эффективное при лечении респираторного,  
урологического или желудочно-кишечного заболевания, нарушения или  
расстройства

для одновременного, раздельного или последовательного использования.

Соединение (ii), которое эффективно при лечении респираторного,  
урологического или желудочно-кишечного заболевания, нарушения или  
расстройства может представлять собой  $\beta_2$ -агонист, стероид,  
противоаллергическое лекарственное средство, ингибитор фосфодиэстеразы IV  
и/или антагонист лейкотриена D4 (LTD4). Предпочтительно, набор продуктов  
предназначен для их одновременного, раздельного или последовательного  
использования при лечении респираторного заболевания.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано следующими  
примерами. Примеры приводятся только для иллюстрации и их не следует  
рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

#### Пример 10

(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (3-фторбензил)-  
(3-фторфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход составляет 3,0 г, 39,1%.

Масс-спектрометрия  $[M+1]^+$ : 373;

$^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20-1,35 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H),  
1,60-1,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 5H), 3,18-3,27 (m, 1H), 4,79-4,90 (m,  
1H), 4,90 (s, 2H), 6,85-7,10 (m, 5H), 7,22-7,35 (m, 3H).

#### Пример 11

(3R)-3-[(3-Фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиэтил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,32 г, 69,2%.

Т. пл.: 142,8-143,6°C;

масс-спектрокопия [M-Br]<sup>+</sup>: 493;

<sup>1</sup>H-ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,50-1,70 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,85-2,05 (m,  
2H), 2,23 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,40-3,75 (m, 6H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,44 (m,  
2H), 4,90-5,10 (m, 3H), 6,90-7,25 (m, 8H), 7,25-7,45 (m, 5H).

#### Пример 12

(3R)-3-[(3-Фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,24 г, 52,1%.

Т.пл: 64,5-66,0°C;

масс-спектрокопия [M-Br]<sup>+</sup>: 491;

<sup>1</sup>H-ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,50-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,80-2,10 (m,  
4H), 2,20 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,05-3,55 (m, 7H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,90-5,10 (m,  
3H), 7,05-7,45 (m, 13H).

#### Пример 13

(3R)-1-(3-Фенилпропил)-3-[*m*-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,32 г, 72,5%.

Т.пл: 113,1-114,8°C;

масс-спектрокопия [M-Br]<sup>+</sup>: 523;

<sup>1</sup>H-ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,40-1,60 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,80-2,10 (m,  
4H), 2,18 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 3,05-3,55 (m, 7H), 3,80-3,90 (m, 1H),  
4,90 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 2H), 7,15-7,40 (m, 7H), 7,40-7,60 (m, 2H).

#### Пример 14

(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (3-фторфенил)-  
(3,4,5-трифторбензил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход составляет 0,33 г, 8,8%.

Масс-спектрокопия  $[M+1]^+$ : 409;

$^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20-1,80 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,60-3,05 (m, 5H), 3,25-3,40 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 2H), 4,85-4,90 (m, 1H), 6,80-7,10 (m, 4H), 7,20-7,40 (m, 2H).

#### Пример 15

(3R)-3-[(3-Фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиптил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,16 г, 75%.

Т.пл: 173,9-175,5°C;

масс-спектрокопия  $[M-\text{Br}]^+$ : 529;

$^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,50-2,05 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 3,25-3,85 (m, 7H), 4,03 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,20-7,45 (m, 7H).

#### Пример 16

(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир циклогексилметил-(2-фторфенил)карбаминозой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход составляет 3,15 г, 42,3%.

Масс-спектрокопия  $[M+1]^+$ : 361;

$^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,80-1,05 (m, 2H), 1,05-1,80 (m, 13H), 2,0 (m, 1H), 2,55-3,05 (m, 5H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 2H), 4,70-4,85 (m, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H).

#### Пример 17

(3R)-3-[Циклогексилметил-(2-фторфенил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиптил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,38 г, 81,4%.

Т.пл: 73,1-74,5°C;

масс-спектрокопия  $[M-\text{Br}]^+$ : 481;

$^1\text{H}$ -ЯМР(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,80-1,0 (m, 2H), 1,0-1,20 (m, 3H), 1,20-1,45 (m, 1H),  
 1,45-1,80 (m, 6H), 1,80-2,20 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30-3,85 (m, 8H),  
 3,90-4,10 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 2H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 3H),  
 7,20-7,55 (m, 6H).

Пример 18

(3R)-3-[Циклогексилметил-(2-фторфенил)карбамоилокси]-  
 1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
 способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,34 г, 73 %.

Т.пл: 73,3-74,1°C;

масс-спектрокопия  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 479;

$^1\text{H}$ -ЯМР(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,80-1,45 (m, 6H), 1,50-2,20 (m, 12H), 2,57 (m, 2H),  
 2,90-3,0 (m, 1H), 3,10-3,65 (m, 8H), 3,75-3,95 (m, 1H), 4,90-5,05 (m, 1H), 7,20-7,55  
 (m, 9H).

Пример 19

(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир  
 [2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил) карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
 способом (а). Выход составляет 3,5 г, 61,2%.

Масс-спектрокопия  $[\text{M}+1]^+$ : 429;

$^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,34-1,50 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,64-1,78 (m, 1H),  
 1,78-1,94 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,27 (два синглета, 3H), 2,64-2,84 (m, 5H),  
 2,84-2,98 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,35-3,60 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 4,28 (m, 1H),  
 4,36 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 6,03-6,13 (m, 1H), 6,60-6,82 (m, 3H).

Пример 20

(3R)-3-[[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)-  
 карбамоилокси]-1-(4-этоксикарбонилбутил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
 формиат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
 способами (а) и (в). Алкилирующий агент, используемый в соответствии со  
 способом (в), представляет собой этиловый эфир 5-бромпентановой кислоты.

Порцию полученного продукта массой 270 мг очищают препаративной ЖХВР/МС, получая при этом 53 мг чистого соединения в виде формиата.

Масс-спектрокопия  $[M-HCOO]^{+}$ : 557;

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,16-1,23 (m, 3H), 1,45-1,75 (m, 4H), 1,75-2,10 (m, 4H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,0-3,90 (m, 10H), 3,71 и 3,73 (два синглета, 6H), 4,03-4,10 (m, 2H), 4,31-4,48 (m, 2H), 4,80-5,0 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,64-6,88 (m, 3H), 8,34 (s, 1H).

Условия проведения очистки с использованием метода ЖХВР-МС: колонка: симметричный C18, 100 А, 5 мкм 19 x 100 мм, «Waters», подвижная фаза: А (H<sub>2</sub>O 0,1% HCOONH<sub>4</sub>, pH=3) и В (AcN 0,1% HCOONH<sub>4</sub>, pH=3), В: 19%→34%.

#### Пример 21

(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (5-бромтиофен-2-илметил)-(2,4,5-трифторфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а).

Порцию полученного продукта массой 158 мг очищают препаративной ЖХВР/МС, получая при этом 16 мг чистого соединения в виде формиата.

Масс-спектрокопия  $[M+1]^{+}$ : 475, 477.

Условия проведения очистки с использованием метода ЖХВР/МС: колонка: симметричный C18, 100 А, 5 мкм, 19 x 100 мм, «Waters»; подвижная фаза: А (H<sub>2</sub>O 0,1% HCOONH<sub>4</sub>, pH=3) и В (AcN 0,1% HCOONH<sub>4</sub>, pH=3), В: 10%→35%.

#### Пример 22

(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 0,8 г, 10,8%.

Масс-спектрокопия  $[M+1]^{+}$ : 389;

$^1H$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,10-1,25 (m, 2H), 1,45-1,70 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 2,0-2,05 (два синглета, 3H), 2,40-3,0 (m, 5H), 3,10-3,40 (m, 1H), 4,65-5,0 (m, 3H), 6,72 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,12 (m, 1H).

Пример 23

(3R)-3-[(4-Фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-  
1-(2-феноксипропил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,5 г, 84,7%.

Масс-спектрометрия  $[M-Br]^+$ : 509;

$^1H$ -ЯМР(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,15-1,45 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 10H), 2,90-3,10 (m,  
1H), 3,30-3,85 (m, 6H), 3,90-4,20 (m, 1H), 4,30-4,55 (m, 2H), 4,75-5,15 (m, 3H),  
6,78 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 6H), 7,35 (m, 3H).

Пример 24

(3R)-1-Азабисцикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (3-фтор-  
4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1,9 г, 25,7%.

Масс-спектрометрия  $[M+1]^+$ : 391;

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20-1,90 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,55-2,90 (m, 5H), 3,22  
(m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,70-4,90 (m, 3H), 6,70-6,95 (m, 3H), 6,95- 7,15 (m, 2H), 7,26  
(m, 1H).

Пример 25

(3R)-3-[(3-Фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилокси]-  
1-(3-фенилпропил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 1,9 г, 97,1% .

Масс-спектрометрия  $[M-Br]^+$ : 507;

$^1H$ -ЯМР(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-1,65 (m, 1H), 1,65-2,05 (m, 3H), 2,10-2,30 (m, 1H),  
3,10-3,30 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,95-4,10 (m,  
2H), 4,80 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 3H),  
7,20-7,50 (m, 7H), 7,58 (m, 1H).

Пример 26

(3R)-1-Азабисцикло[2.2.2]окт-3-иловый сложный эфир (4,5-диметилфуран-  
2-илметил)-(5-метилфуран-2-илметил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а); 200 мг полученного продукта очищают колоночной хроматографией (силикагель, в качестве элюента смесь  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  в соотношении 5:1), получая при этом 34 мг чистого соединения.

Масс-спектрокопия  $[\text{M}+1]^+$ : 373;

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20-1,40 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,70-3,05 (m, 5H), 3,25-3,32 (m, 1H), 4,20-4,50 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 5,85-6,15 (m, 3H).

#### Пример 27

(3R)-1-Аллил-3-[2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способами (а) и (в). Выход на заключительной стадии составляет 0,4 г, 51,3%.

Масс-спектрокопия  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 443;

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,80-2,10 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 3,15-3,70 (m, 7H), 3,82 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,45-4,65 (m, 2H), 4,85-5,05 (m, 1H), 5,56-5,66 (m, 2H), 5,90-6,10 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,36 (m, 1H).

#### Пример 28

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бензилфенилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1000 мг, 18%.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,3-1,7 (m, 4H), 1,9 (s, 1H), 2,5-2,8 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 7,1-7,4 (m, 10H);

масс-спектрокопия  $[\text{M}+1]^+$ : 337.

#### Пример 29

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-метил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 20 мг, 34%.  $^1\text{H}$ -ЯМР

(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,90 (m, 4H), 2,17 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,22-3,52 (m, 5H), 3,84 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,12-7,37 (m, 10H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 351.

Пример 30

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-метилпент-3-енил)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 18 мг, 25%.

Масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 419.

Пример 31

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 21 мг, 26%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,91 (m, 4H), 2,11-2,20 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,34-3,51 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,20-7,38 (m, 12H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 471.

Пример 32

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 220 мг, 70%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,92 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,34-3,50 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,85-6,90 (d, 1H), 7,20-7,59 (m, 12H), 7,59-7,61 (m, 2H);

масс-спектроскопия [M-Br]<sup>+</sup>: 453; т. пл.: 129°C.

Пример 33

1-Аллил-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан,  
бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 230 мг, 85%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,58-1,91 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,27-3,41 (m, 4H), 3,79-3,90 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 5,61 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H);

масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 377; т. пл.: 70 °С.

#### Пример 34

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 19%.

Масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 381.

#### Пример 35

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-изопропил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 17 мг, 26%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,24 (m, 6H), 1,64-1,89 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H); масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 379.

#### Пример 36

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-пропил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 25%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,88 (m, 3H), 1,57-1,68 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,99-3,14 (m, 3H), 3,26-3,40 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10H); масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 379.

#### Пример 37

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-цианопропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 19%

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,67-2,07 (m, 6H), 2,19 (s, 1H), 2,60 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,21-3,48 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10);  
5 масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 404.

Пример 38

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-циклопропилметил-  
10 1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 9 мг, 14%. Масс-  
15 спектроскопия  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 391.

Пример 39

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-этоксиэтил)-  
20 1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 22 мг, 32%.  $^1\text{H}$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,12 (m, 3H), 1,58-1,90 (m, 4H), 2,19 (s, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H),  
25 3,28-3,53 (m, 8H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,20-7,37  
(m, 10H); масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 409.

Пример 40

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-этоксикарбонилбутил)-  
30 1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
35 способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 18%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,19 (m, 3H), 1,50-1,67 (m, 4H), 1,85-1,88 (m, 2H),  
2,18 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,16-3,42 (m, 8H), 3,82 (m, 1H), 4,06 (m,  
40 2H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); масс-спектроскопия  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 465.

Пример 41

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-фенилбутил)-  
45 1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
50 способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 18%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,65 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,18-3,42 (m, 6H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 15H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 469.

Пример 42

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-фторфенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 21 мг, 25%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,91 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,95-7,12 (m, 2H), 7,12-7,38 (m, 12H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 489.

Пример 43

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-гидроксипропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 18%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,88 (m, 6H), 2,18 (s, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,23-3,49 (m, 8H), 3,85 (m, 1H), 4,84 (m, OH), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 395.

Пример 44

1-(4-Ацетоксибутил)-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 9 мг, 12%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,40-1,70 (m, 5H), 1,81-1,91 (m, 3H), 2,02 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,26-3,46 (m, 4H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,01-5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 451.

Пример 45

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-оксо-4-тиофен-2-илбутил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 19%. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 1,55-1,69 (m, 2H), 1,87-2,05 (m, 4H), 2,19 (s, 1H), 3,09 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,29-3,46 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 11H), 7,98-8,06 (m, 2H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 489.

Пример 46

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-гидроксифенокси)пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 17 мг, 21%. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 1,57-1,68 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,33-6,40 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H), 9,5 (s, OH); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 487.

Пример 47

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-гептил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 17 мг, 23%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,62 (m, 4H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,26-3,40 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 435.

Пример 48

1-(2-Бензилоксиэтил)-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 20 мг, 25%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 1,54-1,94 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,28-3,55 (m, 6H), 3,85 (m, 2H), 9,92-3,99 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,18-7,40 (m, 15H); масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 471.

Пример 49

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бензил-(4-фторфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1110 мг, 13%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,16-1,52 (m, 4H), 1,81 (s, 1H), 2,42-2,57 (m, 5H), 2,99-3,07 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 7,10-7,32 (m, 9H); масс-спектроскопия [M+1]: 355.

Пример 50

1-Аллил-3-(R)[бензил-(4-фторфенил)карбамоилокси]-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 23%. масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 395.

Пример 51

3-(R)[Бензил-(4-фторфенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 25%. Масс-спектроскопия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 473.

Пример 52

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бензил-*n*-толилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1070 мг, 11%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,18-1,30 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,43-2,59 (m, 5H), 3,01-3,10 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,12-7,34 (m, 9H); масс-спектроскопия [M+1]<sup>+</sup>: 351.

Пример 53

1-Аллил-3-(R)(бензил-*n*-толил-карбамоилокси)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 9 мг, 19%. масс-спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 391.

Пример 54

3-(R)(Бензил-*п*-толилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 25%. Масс-спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 469.

Пример 55

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 390 мг, 84%.  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,55-1,75 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,29-3,55 (m, 10H), 3,78 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 10H); масс-спектроскопия  $[M-Br]^+$ : 439.

Пример 56

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-фенэтил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 200 мг, 65%.

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,55-1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,31-3,51 (m, 6H), 3,90 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 15H). масс-спектроскопия  $[M-Br]^+$ : 441; т. пл. 81°C.

Пример 57

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 970 мг, 82%.

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,55-1,69 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 4H), 2,18 (s, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,20-3,44 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,00 (m,

1H), 6,94-7,00 (m, 2 H), 7,19-7,40 (m, 11H). масс-спектроскопия  $[M-Br]^+$ : 461; т. пл. 95°C.

Пример 58

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 880 мг, 79%.

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,55-1,69 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 4H), 2,18 (s, 1H),  
2,59 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,23-3,44 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m,  
1H), 7,18-7,36 (m, 15H). ); масс-спектроскопия  $[M-Br]^+$ : 455; т. пл. 101°C.

Пример 59

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксизтил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 360 мг, 67%.

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,5-1,73 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 3,23 (m,  
1H), 3,46-3,72 (m, 6H), 4,02 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,01  
(m, 3H), 7,17-7,38 (m, 12H); масс-спектроскопия  $[M-Br]^+$ : 457; т. пл. 117°C.

Пример 60

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-цианофенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 36%; масс-  
спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 496.

Пример 61

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(нафталин-1-илокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 21%; масс-  
спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 521.

Пример 62

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(метилфениламино)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 28%; масс-  
спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 484.

Пример 63

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилсульфанилпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 8 мг, 18%;

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,45-2,00 (m, 6H), 2,17 (bs, 1H), 3,00 (m, 2H),  
3,28-3,41 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,18-7,41 (m, 15H);  
масс-спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 487.

Пример 64

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-оксо-4-фенилбутил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 23%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,50-2,06 (m, 6H), 2,20 (bs, 1H), 3,13-3,47 (m, 9H), 3,89 (m, 1H),  
4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,54-7,70 (m, 3H), 7,98-8,00 (m, 2H);  
масс-спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 483.

Пример 65

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2,4,6-триметилфенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 30%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,50-2,20 (m, 7H), 2,19 (s, 9H), 3,16-3,52 (m, 7H), 3,73 (m, 2H), 3,92  
(m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H); масс-  
спектроскопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 513.

Пример 66

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2-хлорфенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 31%;  
масс-спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 506.

Пример 67

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-трифторметилфенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 29%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,50-2,00 (m, 4H), 2,08-2,20 (m, 3H), 3,12-3,50 (m, 7H), 3,90 (m,  
1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 13H), 7,54-7,59 (m, 1H).  
Масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 539.

Пример 68

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(бифенил-4-илокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 24%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,50-2,20 (m, 7H), 3,14 (bs, 1H), 3,28-3,52 (m, 6H), 3,91 (m, 1H),  
4,10 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,18-7,47 (m, 13H),  
7,61-7,65 (m, 4H); масс-спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 547.

Пример 69

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2,4-дифторфенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 22%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,50-2,19 (m, 7H), 3,10 (bs, 1H), 3,28-3,51 (m, 6H), 3,90 (m, 1H),  
4,10 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 12H);  
масс-спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 507.

Пример 70

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-метоксифеноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 22%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,50-2,19 (m, 7H), 3,11 (bs, 1H), 3,28-3,51 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 4H), 7,19-7,38 (m, 10H); масс-спектрометрия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 501.

Пример 71

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илокси)пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 21%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,50-1,71 (m, 6H), 1,87-2,19 (m, 5H), 2,63-2,68 (m, 4H), 3,10 (bs, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 6,95-6,98 (d, 1H), 7,19-7,38 (m, 10H); масс-спектрометрия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 525.

Пример 72

1-[3-(Бензо[1.3]диоксол-5-илокси)пропил]-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 26%; масс-спектрометрия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 515.

Пример 73

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2-карбамоилфеноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 22%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,50-2,27 (m, 7H), 3,09 (bs, 1H), 3,28-3,48 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,55 (bs, NH<sub>2</sub>), 7,69-7,72 (dd, 1H); масс-спектрометрия [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 514.

Пример 74

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-диметиламинофенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 26%; масс-  
спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 514.

Пример 75

1-[3-(4-Ацетиламинофенокси)пропил]-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 25%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,50-1,92 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,04-2,20 (m, 3H), 3,12 (bs, 1H),  
3,28-3,51 (m, 6H), 3,89 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,86-6,91  
(m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,48-7,53 (m, 2H), 9,85 (s, NH); масс-спектрокопия  
 $[M-CF_3COO]^+$ : 528.

Пример 76

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-метоксикарбонил-  
фенокси)пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 25%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,50-2,20 (m, 7H), 3,12 (bs, 1H), 3,29-3,51 (m, 6H), 3,82 (s, 3H),  
3,87-3,93 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H),  
7,19-7,38 (m, 10H), 7,92-7,96 (m, 2H); масс-спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 529.

Пример 77

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-нитрофенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 26%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,50-2,27 (m, 7H), 3,12 (bs, 1H), 3,29-3,51 (m, 6H), 3,87-3,94 (m,  
1H), 4,21 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,14-7,38 (m, 12H), 8,22-8,28 (m, 2H);  
масс-спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 516.

Пример 78

3-(R)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-гидроксиметилфенокси)пропил]-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 22%;

масс-спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 501.

Пример 79

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(S)иловый сложный эфир  
бензилфенилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1000 мг, 23%;  $^1H$ -  
ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,14-1,57 (m, 4H), 1,83 (bs, 1H), 2,43-2,61 (m, 5H), 2,61 -3,01  
(m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,16-7,35 (m, 10H). масс-спектрокопия  
 $[M+1]^+$ : 337.

Пример 80

3-(S)(Бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 660 мг, 83%,  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,40-2,00 (m, 6H), 2,18 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,95-3,44 (m, 7H),  
3,84 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,19-7,36 (m, 15H); масс-спектрокопия  
 $[M-Br]^+$ : 455; т. пл.: 64°C.

Пример 81

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-метил-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 30%; масс-  
спектрокопия  $[M-CF_3COO]^+$ : 317.

Пример 82

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-метилпент-3-енил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 18 мг, 27%; масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 385.

Пример 83

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 21 мг, 28%; масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 437.

Пример 84

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 182 мг, 48%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,84 (m, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,70-1,91 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 3,2-3,4 (m, 6 H), 3,64 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,88-4,07 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,83-6,88 (d, 1H), 7,23-7,45 (m, 7H), 7,60 (m, 2H); масс-спектрокопия,  $[M-Br]^+$ : 419; т. пл.: 144 °C

Пример 85

1-Аллил-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 200 мг, 72%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,85 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 3H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,70-2,18 (m, 4H), 3,15-3,40 (m, 5H), 3,61-3,67 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,92-3,94 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 5,97-6,01 (m, 1H), 7,26-7,44 (m, 5H); масс-спектрокопи,  $[M-Br]^+$ : 343; т. пл.: 141°C.

Пример 86

3(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 19%;

масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 347.

Пример 87

5 3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-изопропил-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

10 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 20 мг, 29%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 345.

Пример 88

15 3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-пропил-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат

20 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 23%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 345.

Пример 89

25 3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-цианопропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

30 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 20%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 370.

Пример 90

35 3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-циклопропилметил-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

40 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 2 мг, 3%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 357.

Пример 91

45 3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-этоксиэтил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

50 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 19 мг, 25%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 375.

Пример 92

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-этоксикарбонилбутил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

5

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 14%; масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 431.

10

Пример 93

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-гидроксипропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

15

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 17%; масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 361.

20

Пример 94

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-пиррол-1-илпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

25

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 19 мг, 23%; масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 410.

30

Пример 95

1-(4-ацетоксибутил)-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

35

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 12%; масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 417.

40

Пример 96

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-оксо-4-тиофен-2-илбутил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

45

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 17 мг, 19%; масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 455.

50

Пример 97

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-фенилбутил)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 17 мг, 20%; масс-  
спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 435.

Пример 98

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-гидроксифенокси)пропил]-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 21 мг, 23%; масс-  
спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 453.

Пример 99

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-гептил-1-азониабицикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 17 мг, 21%; масс-  
спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 401.

Пример 100

1-(2-Бензилоксиэтил)-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 22 мг, 25%; масс-  
спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 437.

Пример 101

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-фенэтил-1-азониабицикло[2.2.2]октан,  
бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 330 мг, 82%;  $^1H$ -ЯМР  
(DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  0,83 (m, 3H), 1,27-1,34 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 3H), 1,60-2,23 (m,  
4H), 2,96-3,47 (m, 7H), 3,57-3,71 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,25-7,45 (m,  
10H); масс-спектроскопия,  $[M-Br]^+$ : 407; т. пл.: 139 °C

Пример 102

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 520 мг, 81%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,82 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,70-2,20 (m, 5  
H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 13H), 3,82-3,86 (m, 3H), 4,94 (m, 1H), 7,26-7,44 (m,  
5 H); масс-спектроскопия, [M- Br]<sup>+</sup>: 405.

#### Пример 103

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)-иловый сложный эфир бутил-(4-фторфенил)-  
карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1650 мг, 24%; <sup>1</sup>H-  
ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,82 (m, 3H), 1,20-1,54 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 2,49-2,70 (m,  
5H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,36-3,63 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 7,19-7,35 (m, 4H); масс-  
спектроскопия, [M+1]<sup>+</sup>: 321.

#### Пример 104

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-фторфенокси)пропил]-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан; хлорид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 390 мг, 75%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,82 (m, 3H), 1,26-1,31 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,70-2,17  
(m, 5H), 3,20-3,7 (m, 11H), 3,86 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 6,95-7,00 (m,  
2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 5H); масс-спектроскопия, [M-Cl]<sup>+</sup>: 455;  
т. пл.: 126°C.

#### Пример 105

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиэтил)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 260 мг, 53%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,84 (m, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,70-2,20 (m,  
5H), 3,20-3,72 (m, 9H), 3,99 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,01 (m, 3H),  
7,24-7,40 (m, 7H); масс-спектроскопия, [M- Br]<sup>+</sup>: 423; т. пл.: 153°C.

Пример 106

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 1100 мг, 62%;  $^1\text{H}$ -  
ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  0,84 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,60-2,21 (m,  
7H), 2,85 (m, 2H), 3,0-3,50 (m, 7H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,93 (m, 1H),  
6,95-7,00 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 6H); масс-спектроскопия,  $[\text{M} - \text{Br}]^+$  : 427; т. пл.:  
127 °С.

Пример 107

3-(R)(Бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 280 мг, 56%;  $^1\text{H}$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  0,84 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,60-2,20 (m, 7H),  
2,59 (m, 2H), 3,00-3,78 (m, 9H), 3,84 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 10H);  
масс-спектроскопия,  $[\text{M} - \text{Br}]^+$  : 421; т. пл.: 120°С.

Пример 108

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)-иловый сложный эфир фенилтиофен-  
2-илметилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 310 мг, 10%;  $^1\text{H}$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ) :  $\delta$  1,10-1,60 (m, 4 H), 1,87 (s, 1H), 2,46-2,63 (m, 5H), 3,04-3,33 (m,  
1H), 4,66 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 6H); масс-  
спектроскопия,  $[\text{M}+1]^+$  : 343.

Пример 109

1-Метил-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 160 мг, 80%;  $^1\text{H}$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ) : 1,65-2,00 (m, 4H), 2,20 (s, 1 H), 2,98 (s, 3H), 3,32-3,52 (m, 5H),

3,85-3,92 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 7,24-7,45 (m, 6H).; масс-спектроскопия,  $[M-Br]^+$ : 357.

5 Пример 110

1-(3-Феноксипропил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

10 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 42%; масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 477.

15 Пример 111

1-(3-Фенилпропил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

20 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 35%;  $^1H$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  1,72-2,3 (m, 7H), 2,58 (m, 2H), 3,00-3,48 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 11H); масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 461.

25 Пример 112

30 1-(3-Фенилаллил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 4 мг, 11%; масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 459.

35 Пример 113

40 1-(2-Бензилоксиэтил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 37%; масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 477.

45 Пример 114

50 1-[3-(3-Гидроксифеноксипропил)]-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 11 мг, 28%; масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 493.

Пример 115

1-Гептил-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 37%; масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 441.

Пример 116

3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 140 мг, 48%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-2,30 (m, 7H), 2,83 (m, 2H), 3,00-3,60 (m, 7H), 3,88 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 4H), 7,28-7,43 (m, 7H); масс-спектроскопия,  $[M-Br]^+$ : 467.

Пример 117

1-(2-Феноксиптил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 510 мг, 80%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-2,30 (m, 5H), 3,20-3,73 (m, 7H), 4,05 (m, 1H), 4,44 (bs, 2H), 5,04 (m, 3H), 6,91-7,04 (m, 5H), 7,24-7,41 (m, 8H); масс-спектроскопия,  $[M-Br]^+$ : 463; т. пл.: 133°C.

Пример 118

1-Аллил-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 360 мг, 66%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-2,30 (m, 5H), 3,00-3,41 (m, 5H), 3,81-3,92 (m, 3H), 5,04 (m,

3H), 5,61 (m, 2H), 5,93-6,05 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 6H); масс-спектроскопия,  $[M-Br]^+$ : 383; т. пл.: 110 °С.

5 Пример 119

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир  
фенэтилфенилкарбаминовой кислоты

10 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1400 мг, 17%;  $^1H$ -  
ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,10-1,60 (m, 4H), 1,83 (s, 1H), 2,40-2,70 (m, 5H), 2,78 (m, 2H),  
15 3,00-3,08 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 10H); масс-  
спектроскопия,  $[M+1]^+$ : 351.

Пример 120

20 1-Метил-3-(R)(фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-азонибицикло[2.2.2]октан,  
бромид

25 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 140 мг, 73%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-2,30 (m, 5H), 2,80 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 5H),  
3,78-3,95 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 7,16-7,41 (m, 10H); масс-спектроскопия,  $[M-Br]^+$ :  
30 365; т. пл.: 203°C.

Пример 121

35 1-Аллил-3-(R)(фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-азонибицикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 11 мг, 35%; масс-  
спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 391.

40 Пример 122

3-(R)(Фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-  
1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

45 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 41%; масс-  
спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 485.

50 Пример 123

3-(R)(Фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиэтил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 40%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,45-2,18 (m, 5H), 2,81 (m, 2H), 3,28-3,70 (m, 7H), 3,80-4,02 (m,  
3H), 4,43 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,16-7,40 m, 13H); масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 471.

Пример 124

3-(R)(Фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 37%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,45-2,20 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,05-3,5 (m, 7H),  
3,78-3,89 (m, 3H), 4,91 (m, 1H), 7,17-7,42 (m, 15H); масс-спектроскопия, [M-  
CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 469.

Пример 125

3-(R)(Фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 4 мг, 11%; масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 467.

Пример 126

1-(2-Бензилоксиэтил)-3-(R)(фенэтилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 36%; масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 485.

Пример 127

1-[3-(3-Гидроксифеноксипропил)]-3-(R)(фенэтилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 35%; <sup>1</sup>H-ЯМР

(ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 1,45-2,20 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 3,05-3,50 (m, 7H), 3,83-3,99 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 6,33-6,39 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,18-7,44(m, 10H), 9,49 (s, OH); МАСС-СПЕКТР [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 501.

Пример 128

1-Гептил-3-(R)(фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 42%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,55-2,20 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 3,00-3,50 (m, 7H), 3,68-3,89 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 7,18-7,43 (m, 10H); масс-спектрокопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 449.

Пример 129

3-(R)(Фенэтилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 39%; масс-спектрокопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 475.

Пример 130

1-Азабцикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир пентилфенилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 620 мг, 9%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,83 (m, 3H), 1,22-1,30 (m, 5H), 1,43-1,56 (m, 5H), 1,83 (s, 1H), 2,42-2,65 (m, 5H), 3,01-3,06 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 5 H); масс-спектрокопия, [M+1]<sup>+</sup>: 317.

Пример 131

1-Метил-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 130 мг, 68%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 0,81 (m, 3H), 1,21 (m, 5H), 1,45-2,20 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 3,10-3,70

(m, 7H), 3,80 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 5H); масс-спектроскопия, [M-Br]<sup>+</sup>: 331.

5 Пример 132

1-Аллил-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

10 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 35%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,83 (m, 3H), 1,21-1,28 (m, 4H), 1,46 (m, 3H), 1,54-1,91 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 5H), 3,78-3,92 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 357.

15 Пример 133

20 3-(R)(Пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

25 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 36%; масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 451.

30 Пример 134

3-(R)(Пентилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

35 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 14 мг, 40%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,82 (m, 3H), 1,23 (m, 4H), 1,46 (m, 3H), 1,54-1,91 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 3,28-3,70 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,23-7,4 (m, 7H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 437.

40 Пример 135

3-(R)(Пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

45 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 37%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,82 (m, 3H), 1,20-1,25 (m, 5H), 1,44 (m, 3H), 1,68-2,13 (m, 7H), 2,58 (m, 2H), 3,00-3,41 (m, 5H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 10H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 435.

Пример 136

3-(R)(Пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 4 мг, 12%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 433.

Пример 137

1-(2-Бензилоксиэтил)-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 42%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 451.

Пример 138

1-[3-(3-Гидроксифенокси)пропил]-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 32%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 467.

Пример 139

1-Гептил-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан,  
трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 45%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 415.

Пример 140

3-(R)(Пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 37%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,82 (m, 3H), 1,22-1,26 (m, 5H), 1,46 (m, 3H), 1,60-2,14 (m, 7H), 2,82  
(m, 2H), 3,20-3,41 (m, 5H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,93-6,99  
(m, 2H), 7,25-7,43 (m, 6H); масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 441.

Пример 141

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир пент-4-енилфенилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 690 мг, 14%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,10-1,60 (m, 6 H), 1,84 (bs, 1H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 5H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,29-3,66 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,61-5,00 (m, 2H), 5,70-5,84 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 5H); масс-спектроскопия, [M+1]<sup>+</sup>: 315.

Пример 142

1-Аллил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 35%; масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 355.

Пример 143

3-(R)(Пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 42%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,50-2,20 (m, 11H), 3,23-3,47 (m, 7H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,92-4,95 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 8H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 449.

Пример 144

3-(R)(Пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиэтил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 37%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,55 (m, 2H), 1,65-2,20 (m, 7H), 3,28-3,75 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 4,43 (bs, 2H), 4,92-4,99 (m, 3H), 5,70-5,83 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,24-7,40 (m, 7H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 435.

Пример 145

3-(R)(Пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 37%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,56 (m, 3H), 1,70-2,14 (m, 8H), 2,58 (m, 2H), 3,19-3,41 (m, 7H),  
3,56-3,71 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,92-4,99 (m, 3H), 5,70-5,83 (m, 1H), 7,20-7,43 (m,  
10H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 433.

Пример 146

3-(R)(Пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 4 мг, 12%; масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 431.

Пример 147

1-(2-Бензилоксиэтил)-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 44%; масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 449.

Пример 148

1-[3-(3-Гидроксифенокси)пропил]-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 32%; масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 465.

Пример 149

1-Гептил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 3 мг, 9%; масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 413.

Пример 150

1-Метил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

5 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 49%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 429.

10 Пример 151

3-(R)(Пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

15 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 43%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-2,20 (m, 11H), 2,82 (m, 2H), 3,05-3,5 (m, 7H), 3,58-3,86 (m, 3H),  
20 4,92-4,95 (m, 2H) 5,00 (m, 1H), 5,70-5,84 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,26-7,44 (m,  
6H); масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 439.

25 Пример 152

1-Азабцикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир фенилтиофен-  
3-илметилкарбаминовой кислоты

30 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 2000 мг, 15%;  $^1H$ -  
ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,10-1,60 (m, 4H), 1,84 (bs, 1H), 2,46-2,62 (m, 5H), 3,02-3,10  
(m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 6H), 7,47-7,50  
(m, 1H).; масс-спектрокопия,  $[M+1]^+$ : 343.

35 Пример 153

1-Аллил-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

40 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 8 мг, 26%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,45-2,00 (m, 4H), 2,21 (bs, 1H), 3,04-3,42 (m, 5H), 3,78-3,91 (m,  
45 3H), 4,87 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 2H), 5,91-6,02 (m, 1H), 7,00-7,02 (m,  
1H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,50-7,52 (m, 1H); масс-спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ :  
383.

50 Пример 154

1-(3-Феноксипропил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 31%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 477.

Пример 155

1-(3-Фенилпропил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 15 мг, 41%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,45-2,18 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 3,02-3,44 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,87  
(s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,21-7,38 (m, 11H), 7,47-7,50 (m, 1H); масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 461.

Пример 156

1-(3-Фенилаллил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 4 мг, 11%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 459.

Пример 157

1-(2-Бензилоксиэтил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 16 мг, 42%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 477.

Пример 158

1-[3-(3-Гидроксифенокси)пропил]-3-(R)(фенилтиофен-  
3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 33%; масс-  
спектрокопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 493.

Пример 159

1-Метил-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 12 мг, 42%; масс-  
спектрометрия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 357.

Пример 160

3-(R)(Фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 500 мг, 78%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,45-2,19 (m, 7H), 2,83 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,19-3,46 (m,  
6H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 7H),  
7,49 (m, 1H); масс-спектрометрия,  $[M-Br]^+$ : 467; т. пл.: 110 °С.

Пример 161

3-(R)(Фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-(2-феноксипропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 350 мг, 63%;  $^1H$ -ЯМР  
(ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,45-2,20 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 6H), 4,00-4,06 (m,  
1H), 4,44 (bs, 2H), 4,87 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 4H), 7,20-7,38 (m, 8H),  
7,48 (m, 1H); масс-спектрометрия,  $[M-Br]^+$ : 463; т. пл.: 131 °С.

Пример 162

Бутилтиофен-2-илметилкарбаминовой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-  
3-(R)иловый сложный эфир

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1300 мг, 29%;  $^1H$ -  
ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,85 (m, 3H), 1,19-1,68 (m, 8H), 1,92 (m, 1H), 2,49-2,64 (m, 5H),  
3,05-3,22 (m, 3H), 4,56-4,62 (m, 3H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H); масс-  
спектрометрия,  $[M+1]^+$ : 323.

Пример 163

1-Аллил-3-(R)(бутилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 23%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,86 (m, 3H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H), 1,58-2,05 (m, 4H), 2,32 (bs, 1H), 3,20-3,41 (m, 7H), 3,74-3,94 (m, 3H), 4,51-4,72 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,55-5,64 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,46 (m, 1H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 363.

Пример 164

3-(R)(Бутилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 25%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,85 (m, 3H), 1,19-1,26 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,75-2,10 (m, 6H), 2,30 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 9H), 3,83 (m, 1H), 4,50-4,74 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,43 (m, 1H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 441.

Пример 165

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бис-тиофен-2-илметилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 340 мг, 7%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,28-1,31 (m, 1H), 1,45-1,72 (m, 3H), 1,94-1,97 (m, 1H), 2,49-2,71 (m, 5H), 3,06-3,14 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 4H), 4,62-4,69 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 4H), 7,44-7,46 (m, 2H); масс-спектроскопия, [M+1]<sup>+</sup>: 363.

Пример 166

1-Аллил-3-(R)(бис-тиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 9 мг, 19%; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,70-2,06 (m, 4H), 2,35 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,80-3,94 (m, 3H), 4,54-4,71 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 5,55-5,65 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,47-7,48 (m, 2H); масс-спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 403.

Пример 167

3-(R)(бис-тиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (в). Выход на заключительной стадии составляет 690 мг, 82%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,78-2,10 (m, 6H), 2,34 (bs, 1H), 2,53-2,63 (m, 2H), 3,23-3,48 (m,  
7H), 3,88 (m, 1H), 4,53-4,74 (m, 4H), 5,05 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,02-7,11 (m,  
2H), 7,21-7,37 (m, 5H), 7,44-7,48 (m, 2H); масс-спектроскопия, [M-Br]<sup>+</sup>: 481.

Пример 168

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир фуран-2-илметил-  
2-тиофен-2-илметилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 700 мг, 10%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,10-1,34 (m, 1H), 1,44-1,67 (m, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,50-2,70 (m,  
5H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,37-4,40 (m, 2H), 4,57-4,66 (m, 3H), 6,26-6,42 (m, 2H),  
6,95-7,03 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,61 (m, 1H); масс-спектроскопия, [M+1]<sup>+</sup>: 347.

Пример 169

1-Аллил-3-(R)(фуран-2-илметилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-  
1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 7 мг, 15%; масс-  
спектроскопия, [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 387.

Пример 170

3-(R)(Фуран-2-илметилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-  
1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со  
способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 11 мг, 20%; <sup>1</sup>H-ЯМР  
(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,70-2,10 (m, 6H), 2,31 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,15-3,50 (m, 7H),  
3,84 (m, 1H), 4,36-4,56 (m, 4H), 5,03 (m, 1H), 6,32-6,44 (m, 2H), 6,92-7,08 (m, 2H),  
7,20-7,35 (m, 5H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H); масс-спектроскопия, [M-  
CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 465.

Пример 171

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир аллилтиофен-2-илметилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 3220 мг, 30%;  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,20-1,33 (m, 1H), 1,45-1,80 (m, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,49-2,72 (m, 5H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,83-4,55 (m, 3H), 5,14 (m, 2H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 7,44-7,45 (m, 1H); масс-спектроскопия,  $[\text{M}+1]^+$ : 307.

Пример 172

1-Аллил-3-(R)(аллилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 24%;  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,80-2,10 (m, 4H), 2,32 (bs, 1H), 3,20-3,50 (m, 5H), 3,75-3,94 (m, 5H), 4,5-4,69 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 5,10-5,23 (m, 2H), 5,51-5,65 (m, 2H), 5,70-5,85 (m, 1H), 5,90-6,08 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,47 (m, 1H); масс-спектроскопия,  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 347.

Пример 173

3-(R)(Аллилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 11 мг, 22%;  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,74-2,10 m, 6H), 2,31 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,16-3,56 (m, 7H), 3,76-3,90 (m, 3H), 4,48-4,71 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,11-5,23 (m, 2H), 5,72-5,83 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06-7,07(m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,44 (m, 1H); масс-спектроскопия,  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 425.

Пример 174

1-Аллил-3-(R)(циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 10 мг, 22%;  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-2,05 (m, 12H), 2,27 (bs, 1H), 3,03,3,42 (m, 5H), 3,70-3,95 (m,

3H), 4,15-4,35 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,54-5,65 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H); масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 375.

Пример 175

3-(R)(Циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 13 мг, 24%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,40-2,10 (m, 14H), 2,25 (bs, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,95-3,50 (m, 7H), 3,81 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 6H); масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 453.

Пример 176

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир фуран-2-илметилфенилкарбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 1400 мг, 18%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,19-1,60 (m, 4H), 1,84 (bs, 1H), 2,44-2,57 (m, 5H), 3,01-3,09 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 5H), 7,59 (m, 1H); масс-спектроскопия,  $[M+1]^+$ : 327.

Пример 177

1-Аллил-3-(R)(фуран-2-илметилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 7 мг, 16%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  ; масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 367.

Пример 178

3-(R)(Фуран-2-илметилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 11 мг, 21%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,65-2,10 (m, 6H), 2,19 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 7H),

3,83 (m, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,20-7,39 (m, 10H), 7,59 (m, 1H); масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 445.

5 Пример 179

1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)иловый сложный эфир бис-фуран-2-илметилкарбаминовой кислоты

10 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 2100 мг, 22%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,20-1,70 (m, 4H), 1,89 (bs, 1H), 2,45-2,71 (m, 5H), 3,00-3,12 (m, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,62 (m, 1H), 6,22-6,40 (m, 4H), 7,59 (m, 2H); масс-спектроскопия,  $[M+1]^+$ : 331.

15 Пример 180

20 1-Аллил-3-(R)(бис-фуран-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониabiцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

25 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 7 мг, 16%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  ; масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 371.

30 Пример 181

3- $(R)$ (бис-фуран-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониabiцикло[2.2.2]октан, трифторацетат

35 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (г). Выход на заключительной стадии составляет 11 мг, 20%;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,70-2,10 (m, 6H), 2,29 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 7H), 3,82 (m, 1H), 4,32-4,54 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 4H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,57-7,61 (m, 2H); масс-спектроскопия,  $[M-CF_3COO]^+$ : 449.

40 Пример 182

1-Азабицикло[2.2.2]окт-4-иловый сложный эфир бензилфенилкарбаминовой кислоты

45 Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом (а). Выход на заключительной стадии составляет 2,56 мг, 1%, в форме формиата;  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,81 (m, 6H), 2,83 (m, 6H), 4,81 (s, 2H), 50 7,14-7,32 (m, 10H), 8,24. (s, 1H); масс-спектроскопия,  $[M-HCOO]^+$ : 337.

Следующие примеры иллюстрируют фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению и способы их получения.

Пример 183

Получение фармацевтической композиции: таблетки

Композиция:

Соединение согласно настоящему изобретению	5,0 мг
Лактоза	113,6 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	28,4 мг
Мелкодисперсный диоксид кремния	1,5 мг
Стеарат магния	1,5 мг

Используя смеситель, 15 г соединения согласно настоящему изобретению смешивают с 340,8 г лактозы и 85,2 г микрокристаллической целлюлозы.

Полученную смесь подвергают компрессионному прессованию с использованием роллерной подпрессовывающей машины для того, чтобы получить хлопьевидный спрессованный материал. Полученный хлопьевидный спрессованный материал измельчают в порошок, используя молотковую дробилку, и затем порошкообразное вещество просеивают через сито диаметром 20 меш (число отверстий на линейный дюйм). К просеянному через сито веществу добавляют 4,5 г мелкодисперсного диоксида кремния и 4,5 г стеарата магния и перемешивают. Полученный при смешении продукт помещают в аппарат для изготовления таблеток, снабженный системой пуансон/матрица диаметром 7,5 мм, получая при этом 3 000 таблеток, масса каждой из которых составляет 150 мг.

Пример 184

Получение фармацевтической композиции: таблетки с покрытием

Композиция:

Соединение согласно настоящему изобретению	5,0 мг
Лактоза	95,2 мг
Кукурузный крахмал	40,8 мг
Поливинилпирролидон	5 мг
Стеарат магния	1,5 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	2,3 мг
Полиэтиленгликоль	0,4 мг

Диоксид титана 1,1 мг

Очищенный тальк 0,7 мг

5 Используя аппарат с псевдооживленным слоем для гранулирования, 15 г соединения согласно настоящему изобретению смешивают с 285,6 г лактозы и 122,4 г кукурузного крахмала. Отдельно 22,5 г поливинилпирролидона

растворяют в 127,5 г воды для того, чтобы получить раствор связующего.

10 Используя аппарат с псевдооживленным слоем для гранулирования, раствор связующего напыляют на вышеуказанную смесь, получая при этом гранулы. К полученному грануляту добавляют 4,5 г стеарата магния и перемешивают.

15 Полученную смесь помещают в аппарат для изготовления таблеток, снабженный системой пуансон/матрица диаметром 6,5 мм, получая при этом 3 000 таблеток, масса каждой из которых составляет 150 мг.

20 Отдельно приготавливают раствор для нанесения покрытия посредством суспендирования 6,9 г гидроксипропилметилцеллюлозы 2910, 1,2 г полиэтиленгликоля 6000, 3,3 г диоксида титана и 2,1 г очищенного талька в 25 72,6 г воды. Используя устройство «High Coated», 3000 таблеток, полученных как описано выше, покрывают раствором для нанесения покрытия, получая при этом таблетки с пленочным покрытием, масса каждой из которых составляет 30 154,5 мг.

### Пример 185

Получение фармацевтической композиции: жидкое средство для ингаляции

Композиция:

35 Соединение согласно настоящему изобретению 400 мкг

Физиологический раствор 1 мл

40 Порцию соединения согласно настоящему изобретению массой 40 мг растворяют в 90 мл физиологического раствора, и затем полученный раствор доводят до суммарного объема 100 мл тем же физиологическим раствором, распределяют по 1 мл в ампулы емкостью 1 мл и затем стерилизуют при 115° в 45 течение 30 минут, получая при этом жидкое средство для ингаляции.

### Пример 186

Получение фармацевтической композиции: порошок для ингаляции

Композиция:

50 Соединение согласно настоящему изобретению 200 мкг

Лактоза

4000 мкг

20 г соединения согласно настоящему изобретению равномерно смешивают с 400 г лактозы и 200 мг смеси помещают в ингалятор для введения порошка для использования исключительно в виде порошковой ингаляции.

Пример 187

Получение фармацевтической композиции: аэрозоль для ингаляции.

Композиция:

Соединение согласно настоящему изобретению 200 мкг

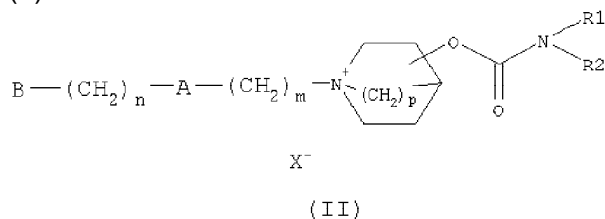
Дегидратированный (абсолютный) этиловый спирт USP 8400 мкг

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

Концентрат активного ингредиента получают посредством растворения 0,0480 г соединения согласно настоящему изобретению в 2,0160 г этилового спирта. Концентрат помещают в соответствующий аппарат для порционной расфасовки. Концентрат активного ингредиента помещают в контейнер для аэрозоля, свободное пространство контейнера заполняют азотом или парами HFC-134A (ингредиенты, заполняющие контейнер, не должны содержать более, чем 1 ч. на млн. кислорода) и закрывают клапаном. Затем в закрытый контейнер под давлением вводят 11,2344 г газа-вытеснителя для аэрозольных баллонов – HFC-134A.

## Формула изобретения

1. Соединение, которое представляет собой четвертичную аммониевую соль формулы (II)



в которой R1 означает группу, выбранную из фенила, 2-фурила, 3-фурила, 2-тиенила, 3-тиенила, бензила, фуран-2-илметила, фуран-3-илметила, тиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила;

R2 означает группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинила, насыщенного или ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила, насыщенного или ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкилметила, фенила, бензила, фенэтила, фуран-2-илметила, фуран-3-илметила, тиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, пиридила и пиридилметила;

циклические группы, присутствующие в R1 и R2, необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, гидрокси, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси, где C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкильные группы являются незамещенными или замещены одним или более атомами галогена, гидрокси или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси группами, а C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппа является незамещенной или замещена одним или более атомами галогена или гидроксигруппами; p означает 1 или 2, и карбаматная группа присоединена в положениях 2, 3 или 4

азониабициклической кольцевой системы,

m означает целое число от 1 до 6;

n означает 0 или 1;

A представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C(O)-, -O-, -S- и -NMe- группу;

5 В представляет собой атом водорода или группу, выбранную из линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, гидрокси, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси, циано, нитро, -CH=CR'R", -C(O)OR', -OC(O)R', C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила, фенила, нафталенила, 5,6,7,8-тетрагидронафталенила, бензо[1.3]диоксолила, 5-10-членной гетероарильной или гетероциклической группы; где R' и R" каждый независимо представляет собой атом  
10 водорода или линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкильную группу; и где циклические группы, представленные как B, необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, -OR, -CONR'R", -CN и -COOR'; R' и R" являются такими, как определено выше; где C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкильные группы являются незамещенными или  
15 замещены одним или более атомами галогена, гидрокси или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси группами, а C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси группы являются незамещенными или замещены одним или более атомами галогена или гидроксигруппами;

X<sup>-</sup> представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты;

20 включая все индивидуальные стереоизомеры формулы (II) и их смеси; при условии, что когда циклическая группа представленная в R1 является незамещенной или имеет только один заместитель, то R2 имеет, по крайней мере, один заместитель, и при дополнительном условии, что соединение не представляет собой 1-аллил-3-(R) [бензил-(4-фторфенил)карбамоилокси]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, 3-(R)[бензил-(4-фторфенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]  
25 октан трифторацетат, 1-аллил-3-(R)[бензил-пара-толилкарбамоилокси]-1-азониабицикло[2.2.2]октан трифторацетат, 3-(R)[бензил-пара-толилкарбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан трифторацетат.

30 2. Соединение по п.1, где R1 представляет собой группу, выбранную из фенила, 2-тиенила, 3-тиенила, тиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-2-илметила или фуран-3-илметила, причем циклические группы, имеющиеся в R1, необязательно замещены заместителями в количестве от одного до трех, выбранными из фтора, хлора, брома, метила, метокси, трифторметила, этила, трет-бутила и гидрокси.

35 3. Соединение по п.2, в котором R1 представляет собой группу, выбранную из фенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 2,5-дифторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 5-метилфуран-2-илметила, 4-фтор-2-метилфенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-метилтиофен-2-илметила, 4,5-диметилтиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, 5-метилфуран-2-илметила, 5-метил-2-трифторметилфуран-3-илметила и 2,5-диметилфуран-3-илметила.

40 4. Соединение по п.1, где R2 представляет собой группу пент-4-енил, пентил, бутил, аллил, бензил, тиофен-2-илметил, тиофен-3-илметил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, фенэтил, циклопентил, циклогексил или циклогексилметил, причем циклические группы, присутствующие в R2, необязательно замещены заместителями в количестве от одного до  
45 трех, выбранными из фтора, хлора, брома, метила, метокси, трифторметила, этила, трет-бутила и гидрокси.

5. Соединение по п.4, в котором R2 представляет собой группу, выбранную из 3-фторбензила, 2,4,5-трифторбензила, 3,4,5-трифторбензила, 5-бромтиофен-2-илметила, 3,4-диметоксифенилэтила, 3-метилтиофен-2-илметила, тиофен-3-илметила, 4-бром-5-метилтиофен-2-илметила, 4,5-диметилфуран-2-илметила, фуран-3-илметила, 2-фтор-4-метоксибензила, 2-(4-фторфенил)этила, бутила, пент-4-енила и циклопентила.

6. Соединение по п.1, в котором B означает тиофен-2-ильную группу или фенильную группу, которая необязательно замещена заместителями в количестве от одного до трех,

выбранными из атомов галогена или гидроксид, метила, или групп  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOMe}$  или  $-\text{CF}_3$ .

7. Соединение по п.6, в котором В представляет собой фенильную, 4-фторфенильную, 3-гидроксифенильную или тиофен-2-ильную группу.

5 8. Соединение по п.1, в котором m означает 1, 2 или 3, и А представляет собой группу  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , или  $-\text{O}-$ .

9. Соединение по п.1, где последовательность  $\text{B}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$  представляет собой группу, выбранную из 3-феноксипропила, 2-феноксиэтила, 3-фенилаллила, фенэтила, 3-фенилпропила, 3-(3-гидроксифенокси)пропила, 3-(4-фторфенокси)пропила, 3-тиофен-2-илпропила, аллила, гептила и 3-цианопропила.

10. Соединение по п.1, в котором  $\text{X}^-$  представляет собой хлорид-анион, бромид-анион, трифторацетат-анион или метансульфонат-анион.

11. Соединение по п.1, в котором r означает 2.

12. Соединение по п.1, в котором азабициклическая кольцевая система замещена в 3-положении.

13. Соединение по п.12, в котором атом углерода в 3-положении азабициклической кольцевой системы имеет R-конфигурацию.

14. Соединение по п.12, в котором атом углерода в 3-положении азабициклической кольцевой системы имеет S-конфигурацию.

20 15. Соединение по п.1, которое представляет собой отдельный изомер.

16. Соединение по п.1, представляющее собой одно из следующих соединений:

(3R)-3-[(3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиэтил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

25 (3R)-3-[(3-фторбензил)-(3-фторфенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-(2-феноксиэтил)-3-[m-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-(3-фенилпропил)-3-[m-толил-(2,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

30 (3R)-3-[(3-фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиэтил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-аллил-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(5-бромтиофен-2-илметил)-(2,4,5-трифторфенил)карбамоилокси]-1-(3-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

35 (3R)-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-(4-этоксикарбонилбутил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[(4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-(2-феноксиэтил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

40 (3R)-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилокси]-1-(3-фенилаллил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-1-фенэтил-3-[тиофен-3-илметил-(2,4,5-трифторбензил)-карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[(4-бром-5-метилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

45 (3R)-3-[(4,5-диметилфуран-2-илметил)-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-[3-(3-гидроксифенокси)пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-1-[3-(4-фторфенокси)пропил]-3-[фуран-3-илметил-(5-метил-2-трифторметилфуран-3-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

50 (3R)-3-[(2,5-диметилфуран-3-илметил)-(2-фтор-4-метоксибензил)карбамоилокси]-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-1-аллил-3-[2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[бутил-(2,5-дифторфенил)карбамоилокси]-1-гептил-1-азониабцикло[2.2.2]октан,

трифторацетат;

(3R)-1-(3-цианопропил)-3-[(2,6-дифторфенил)пент-4-енилкарбамоилокси]-1-

азониабицикло[2.2.2]октан, трифторацетат;

(3R)-3-[(3-фторфенил)-(3,4,5-трифторбензил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-

5 азониабицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(5-этилтиофен-2-илметил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-(5-метилфуран-2-илметил)карбамоилокси]-1-(4-этоксикарбонилбутил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, формиат;

10 (3R)-3-[(4-фтор-2-метилфенил)-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-(2-феноксипропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-3-илметилкарбамоилокси]-1-(3-фенилаллил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид;

(3R)-1-аллил-3-[2-(4-фторфенил)этил]-(3-метилтиофен-2-илметил)карбамоилокси]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид.

15

17. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении мускариновых рецепторов М3, включающая соединение по любому из пп. 1-16 в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

18. Соединение по любому из пп. 1-16 для лечения болезненного состояния или заболевания, состояние пациента при котором может улучшаться при антагонистическом воздействии на М3 мускариновые рецепторы.

20

19. Применение соединения по любому из пп. 1-16 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения болезненного состояния или заболевания, состояние пациента при котором может улучшаться при антагонистическом воздействии на М3 мускариновые рецепторы.

25

20. Применение по п. 19, в котором болезненное состояние представляет собой респираторное, урологическое или желудочно-кишечное заболевание, нарушение или расстройство.

21. Способ ингибирования мускариновых рецепторов у субъекта, страдающего от патологического состояния, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16.

30

22. Способ по п. 21, в котором болезненное состояние представляет собой респираторное, урологическое или желудочно-кишечное заболевание, нарушение или расстройство.

23. Комбинированный продукт, включающий

35

(i) соединение по любому из пп. 1-16; и

(ii)  $\beta_2$ -агонист, стероид, противоаллергическое лекарственное средство, ингибитор фосфодиэстеразы IV и/или антагонист лейкотриена D4 (LTD4) для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении респираторного заболевания.

40

45

50