

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 07.07.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 14.07.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/9901580

(33) Země priority: ES

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.11.2002
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP00/06469

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/004118

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 121

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 453/02

A 61 K 31/439

A 61 P 11/00

A 61 P 13/00

A 61 P 1/00

(71) Přihlašovatel:

ALMIRALL PRODESFARMA S. A., Barcelona, ES;

(72) Původce:

Fernandez Forner Dolors, Barcelona, ES;

Prat Quiñones Maria, Barcelona, ES;

Bull Albero Maria Antonia, Barcelona, ES;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hájkova 2, Praha 2, 12000;

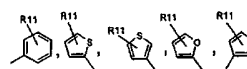
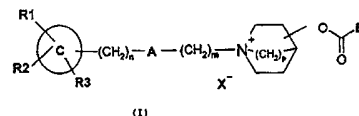
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové chinuklidinové deriváty a léčivé kompozice
které je obsahují**

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I, kde C znamená fenylový kruh, heteroaromatické skupiny o 4 a 9 atomech uhlíku obsahující jeden nebo více heteroatomů, naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl nebo bifenyly; R¹, R² a R³ každý nezávisle znamená vodík, halogen, hydroxy, fenyl, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ a CF₃, nebo nižší alkylovou skupinu, která může být případně substituována; kde R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamenají atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo společně tvoří alicyklický kruh; nebo R¹ a R² společně tvoří aromatický, alicyklický nebo heterocyklický kruh; n znamená celé číslo 0 až 4; A znamená skupinu -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, SO₂ nebo -NR⁶-, kde R⁶ a R⁷ každý nezávisle znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo R⁶ a R⁷ společně tvoří alicyklický kruh; m znamená celé číslo 0 až 8; s výhradou, že když m=0, A neznámá -CH₂-; p znamená celé číslo 1 až 2 a substituce v azoniabicyklickém kruhu může být v poloze 2-, 3- nebo 4-, zahrnujících všechny možné konfigurace na asymetrických uhlících; B znamená skupinu obecného vzorce (i) nebo (ii), kde R¹⁰ znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo methylovou skupinu; a R⁸ a R⁹ každý nezávisle znamená skupinu obecného vzorce (R⁸, R⁹), kde R¹¹ znamená vodík nebo halogen, a Q znamená jednoduchou vazbu, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂- nebo -CH=CH-; a kde

(i) a (ii) obsahuje chirální centrum jakékoliv konfigurace; X znamená farmaceuticky přijatelný anion mono- nebo polyvalentní kyseliny, která má vysokou afinitu na muskarinové receptory M₃ (Hm3).



R⁸, R⁹

30.08.02

PV 2002-121

Nové chinuklidinové deriváty a léčivé kompozice které je obsahují

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na nové chinuklidinové deriváty vhodné v terapii, některých způsobů jejich přípravy a farmaceutických kompozic které je obsahují.

Nové sloučeniny podle vynálezu jsou účinné antimuskarinové prostředky s dlouhým účinkem. Uvedené sloučeniny mají zvláště vysokou afinitu na muskarinové receptory M_3 ($Hm3$).

V souladu se svými vlastnostmi spočívajícími v antagonismu vůči receptorům M_3 , jsou uvedené nové sloučeniny vhodné pro léčbu následujících chorob: respiračních chorob jako je chronická obstrukční plicní nemoc (COPD), chronická bronchitida, bronchiální hyperaktivita, astma a rhinitis; urologických chorob jako je močová inkontinence, polakisurie v neuropenní polakisurii, neurogenní nebo nestabilní měchýř, cystospastická a chronická cystitida; a gastrointestinální choroby jako je syndrom dráždivého tračníku, spastická kolitida, divertikulitida a žaludeční vředy.

Sloučeniny podle vynálezu jsou rovněž vhodné pro léčení chorob respiračního systému uvedených výše ve spojení s β_2 agonistickými steroidy, s antialergickými prostředky nebo s inhibitory fosfodiesterasy IV.

Předpokládá se rovněž, že sloučeniny podle vynálezu mají vlastnosti antitusik.

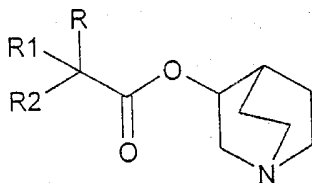
30.08.02

V závislosti na své podstatě mohou být uvedené nové sloučeniny vhodné k léčbě sinusové bradykardie indukované vagem.

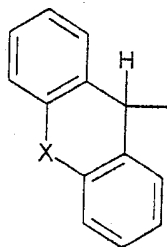
Dosavadní stav techniky

Sloučeniny s příbuznou strukturou jsou již popsány v několika patentech jako prostředky se spasmolytickým a anticholinergním účinkem.

Například ve FR patentu č. 2012964 jsou popsány chinuklidinolové deriváty obecného vzorce



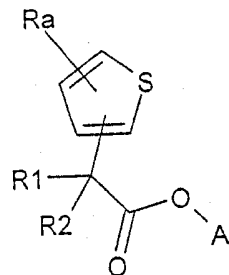
kde R znamená H, OH nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku; R₁ znamená fenylovou nebo thienylovou skupinu; a R₃ znamená skupiny ze skupiny zahrnující cyklohexyl, cyklopentyl a thienyl, nebo když R znamená H, R₁ a R₂ společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří tricyklickou skupinu obecného vzorce:



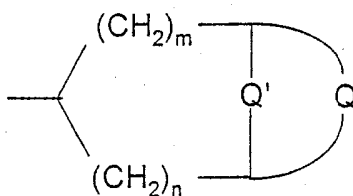
kde X znamená -O-, -S- nebo -CH₂-, nebo jejich adiční soli s kyselinou nebo jejich kvarterní amoniové sole.

30.08.02

V EP 418716 jsou popsány thienylkarboxylátové estery obecného vzorce



kde A znamená skupinu obecného vzorce



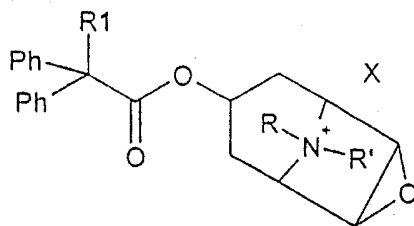
m a n znamená 1 nebo 2,

Q znamená $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, a skupinu



Q' znamená skupinu $=\text{NR}$ nebo NRR' ; R₁ znamená skupinu ze skupiny zahrnující thienyl, fenyl, furyl, cyklopentyl a cyklohexyl, případně substituované; R₂ znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, OH, C₁-C₄alkoxy a C₁-C₄alkyl, a R_a znamená H, F, Cl, CH₃- nebo -NR.

V US 5,654,314 jsou popsány sloučeniny obecného vzorce:

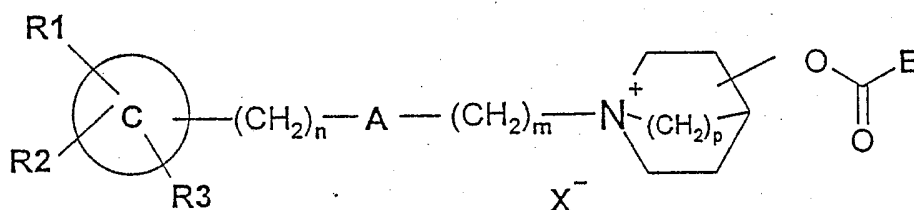


30.03.02

kde R znamená případně halogenem nebo hydroxyskupinou substituovanou C₁-C₄alkylovou skupinu; nebo R a R' společně tvoří C₄-C₆alkylenovou skupinu; X⁻ znamená anion; a R₁ znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, OH, -CH₂OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje nové chinuklidinové deriváty mající účinné antagonistické účinky na muskarinové receptory M₃, kde uvedené sloučeniny mají chemickou strukturu níže uvedeného obecného vzorce (I):



(I)

kde

© znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenylový kruh, heteroaromatické skupiny o 4 a 9 atomech uhlíku obsahující jeden nebo více heteroatomů (výhodně zvolených ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru), naftyl nebo 5,6,7,8-tetrahydronaftyl a bifenyl;

R₁, R₂ a R₃ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy, fenyl, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ a -CF₃, nebo přímou nebo rozvětvenou nižší alkylovou skupinu která může být případně

30.08.02

substituovaná například hydroxylovou nebo alkoxylovou skupinou, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamenají atom vodíku, nižší alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nebo společně tvoří alicyklický kruh; nebo R^1 a R^2 společně tvoří aromatický, alicyklický nebo heterocyklický kruh;

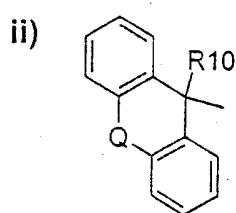
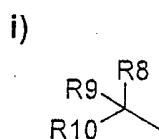
n znamená celé číslo 0 až 4;

A znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^6-$, $-\text{CR}^6=\text{CH}-$, $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, SO_2 nebo $-\text{NR}^6-$, kde R^6 a R^7 každý nezávisle znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nebo R^6 a R^7 společně tvoří alicyklický kruh;

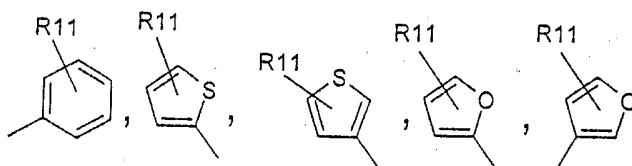
m znamená celé číslo 0 až 8; s výhradou, že když $m=0$, A neznámá $-\text{CH}_2-$;

p znamená celé číslo 1 až 2 a substituce v azoniabicyklickém kruhu může být v poloze 2-, 3- nebo 4-, zahrnujících všechny možné konfigurace na asymetrických uhlících;

B znamená skupinu obecného vzorce (i) nebo (ii):



kde R^{10} znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo methylovou skupinu; a R^8 a R^9 každý nezávisle znamená



30.08.02

kde R^{11} znamená vodík nebo halogen, nebo nižší alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem a Q znamená jednoduchou vazbu, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ nebo $-CH=CH-$ a když (i) nebo (ii) obsahuje chirální centrum, může tvořit každou z případných konfigurací;

X znamená farmaceuticky přijatelný anion mono- nebo polyvalentní kyseliny.

V kvarterních amoniových sloučeninách podle vynálezu znázorněných obecným vzorcem (I) je ekvivalent aniontu (X^-) přiřazen k pozitivně nabitému atomu N. X^- může znamenat anion různých minerálních kyselin jako je například chloridový, bromidový, jodidový, síranový, dusičnanový a fosforečnanový anion a organických kyselin tvořících sole jako je například acetát, maleát, fumarát, citrát, oxalát, sukcinát, tartrát, malát, mandlan, methansulfonát a p-toluensulfonát. Výhodně X^- znamená anion tvořící chlorid, bromid, jodid, sulfát, nitrát, acetát, maleát, oxalát nebo sukcinát. Ještě výhodněji X^- znamená chloridový, bromidový nebo trifluoracetátový anion.

Sloučeniny podle vynálezu znázorněné obecným vzorcem (I) uvedeným výše, které mohou mít jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku, zahrnují veškeré možné stereoisomery. Vynález zahrnuje všechny jednotlivé isomery a jejich směsi.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^7 nebo R^{11} znamená alkylovou skupinu, výhodné je aby uvedená alkylová skupina obsahovala 1 až 8, výhodně 1 až 6 a ještě výhodněji 1 až 4 atomy uhlíku. Zejména je výhodné když uvedená alkylová skupina znamená skupinu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl,

30.08.02

propyl včetně isopropylu, butyl zahrnující butyl, sek-butyl a terc-butyl.

Uvedené alicyklické a heterocyklické kruhy zahrnuté v obecném vzorci (I) výhodně obsahují 3 až 10, s výhodou 5 až 7 členů. Uvedené aromatické kruhy zahrnuté v obecném vzorci (I) výhodně obsahují 6 až 14, s výhodou 6 nebo 10 členů.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce (I) jsou sloučeniny, ve kterých © znamená skupinu zeskupiny zahrnující fenyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, bifenyl, naftyl, 5,6,7,8-naftyl, benzo[1,3]dioxolyl, imidazolyl a benzothiazolyl, zejména fenyl, pyrrolyl nebo thienyl; R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy, methyl, terc-butyl, $-CH_2OH$, 3-hydroxypropyl, $-OMe$, $-NMe_2$, $-NHCOMe$, $-CONH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOMe$ a $-CF_3$, zejména vodík, hydroxyskupinu nebo atom halogenu, kde atom halogenu je výhodně fluor; $n = 0$ nebo 1; m znamená celé číslo 1 až 6, zejména 1, 2 nebo 3; A znamená skupinu $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CO-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-O-$ nebo $-S-$, zejména skupinu $-CH_2-$, $-CH=CH-$ nebo $-O-$.

Výhodné rovněž je, když $p = 2$ a substituční skupina $-OC(O)B$ připojená k azoniabicyklo[2.2.2]oktanu je v poloze 3-, výhodně v konfiguraci (R).

Další výhodné sloučeniny obecného vzorce (I) zahrnují sloučeniny, ve kterých B znamená skupinu obecného vzorce (i) nebo (ii) popsaných výše, kde jestliže B znamená skupinu (i), R^8 a R^9 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl a 3-furyl, kde R^{11} znamená atom vodíku; a jestliže B znamená skupinu obecného vzorce (ii), Q znamená jednoduchou vazbu, skupinu $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$,

30.08.02

-O- nebo -S-, zejména znamená jednoduchou vazbu, skupinu -CH₂-, -CH₂-CH₂-nebo -O-, nejvýhodněji znamená jednoduchou vazbu nebo skupinu -O-; a v případě, kde (i) nebo (ii) obsahuje chirální centrum, tak může zahrnovat konfiguraci (R) nebo (S).

Nejvýhodněji znamená skupina -OC(O)B v obecném vzorci (I) skupinu ze skupiny zahrnující difenylacetoxy, 2-hydroxy-2,2-difenyl-acetoxy, 2,2-difenylpropionyloxy, 2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yl-acetoxy, 2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy, 2,2-dithien-2-ylacetoxy, 2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy, 2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy, 9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy, 9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy, 9[H]-xanthen-9-karbonyloxy, 9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy, 9-methyl-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy, 2,2-bis(4-fluorfenyl)-2-hydroxyacetoxy, 2-hydroxy-2,2-di-p-tolylacetoxy, 2,2-difuran-2-yl-2-hydroxy-acetoxy, 2,2-dithien-2-ylpropionyloxy, 9,10-dihydroanthracen-9-karbonyloxy, 9[H]-thioxanthen-9-karbonyloxy, a 5[H]-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-karbonyloxy. Zvláště výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny, ve kterých skupina -OC(O)B v obecném vzorci (I) znamená skupinu ze skupiny zahrnující difenylacetoxy, 2-hydroxy-2,2-difenyl-acetoxy, 2,2-difenylpropionyloxy, 2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yl-acetoxy, 2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy, 2,2-dithien-2-ylacetoxy, 2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy, 2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy, 9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy, 9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy, 9[H]-xanthen-9-karbonyloxy, 9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy, a 9-methyl-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy.

Nejvýhodnější skupina sloučenin obecného vzorce (I) zahrnuje ty sloučeniny, ve kterých azoniabicyklická skupina je

30.08.02

substituovaná na atomu dusíku skupinou ze skupiny zahrnující 3-fenoxypropyl, 2-fenoxyethyl, 3-fenylallyl, fenethyl, 4-fenylbutyl, 3-fenylpropyl, 3-[2-hydroxyfenoxy]propyl, 3-[4-fluorfenoxy]propyl, 2-benzyloxyethyl, 3-pyrrol-1-ylpropyl, 2-thien-2-ylethyl, 3-thien-2-ylpropyl, 3-fenylaminopropyl, 3-(methylfenylamino)propyl, 3-fenylsulfanylpropyl, 3-o-tolyloxypropyl, 3-(2,4,6-trimethylfenoxy)propyl, 3-(2-terc-butyl-6-methylfenoxy)propyl, 3-(bifenyl-4-yloxy)propyl, 3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yloxy)propyl, 3-(2-naftalen-1-yloxy)propyl, 3-(2-chlorfenoxy)propyl, 3-(2,4-difluorfenoxy)propyl, 3-(3-trifluormethylfenoxy)propyl, 3-(3-kyanfenoxy)propyl, 3-(4-kyanfenoxy)propyl, 3-(3-methoxyfenoxy)propyl, 3-(4-methoxyfenoxy)propyl, 3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl, 3-(2-karbamoylfenoxy)propyl, 3-(3-dimethylaminofenoxy)propyl, 3-(4-nitrofenoxy)propyl, 3-(3-nitrofenoxy)propyl, 3-(4-acetylaminofenoxy)propyl, 3-(3-methoxykarbonylfenoxy)propyl, 3-[4-(3-hydroxypropyl)fenoxy]propyl, 3-(2-(hydroxymethylfenoxy)propyl, 3-(3-hydroxymethylfenoxy)propyl, 3-(4-hydroxymethylfenoxy)propyl, 3-(2-hydroxyfenoxy)propyl, 3-(4-hydroxyfenoxy)propyl, 3-(3-hydroxyfenoxy)propyl, 4-oxo-4-thien-2-ylbutyl, 3-(1-methyl-[1H]-imidazol-2-ylsulfanyl)propyl, 3-(benzothiazol-2-yloxy)propyl, 3-benzyloxypropyl, 6-(4-fenylbutoxy)hexyl, 4-fenoxybutyl a 2-benzyloxyethyl. Zvláště výhodně jsou ty sloučeniny, ve kterých azoniabicyklická skupina je na atomu dusíku substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující 3-fenoxypropyl, 2-fenoxyethyl, 3-fenylallyl, fenethyl, 4-fenylbutyl, 3-fenylpropyl, 3-[2-hydroxyfenoxy]propyl, 3-[4-fluorfenoxy]propyl, 2-benzyloxyethyl, 3-pyrrol-1-ylpropyl, 2-thien-2-ylethyl a 3-thien-2-ylpropyl.

Následující skupina sloučenin je určena pro znázornění

30.08.02

vynálezu, vynález však nijak neomezuje.

3(R)-difenylacetoxy-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo-
[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-difenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-
-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2,2-difenylpropionyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-
-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yl-acetoxy)-1-
-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-
-(3-fenylallyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-
-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-
-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-dithien-2-ylacetoxy)-1-
-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-fenethyl-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(4-fenyl-
butyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxy-
propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-
2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; chlorid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(2-hydroxy-
fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-pyrrol-
-1-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(2-thien-
-2-ylethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

30.08.02

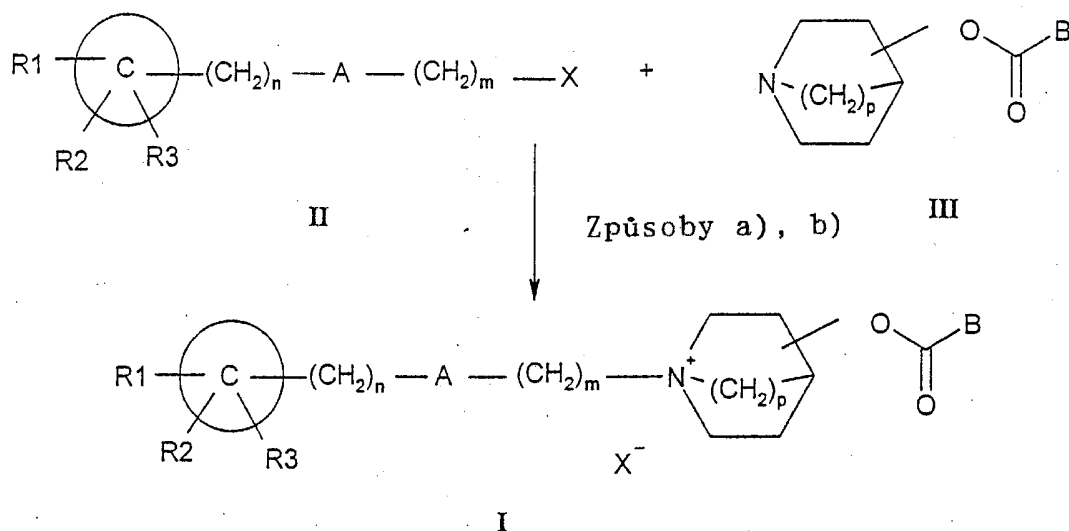
3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
1-(2-benzyloxyethyl)-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát
3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
1-(3-fenylallyl)-3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylallyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
1-(4-fenylbutyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
1-(2-fenoxyethyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
1-fenethyl-3(R)-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid
3(R)-(9-methyl-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-

30.08.02

propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Vynález rovněž poskytuje způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (I).

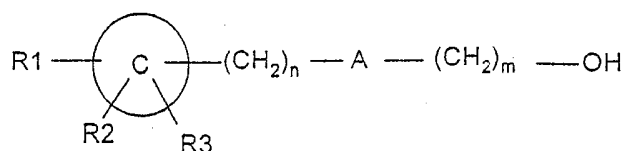
Kvarterní amoniové deriváty obecného vzorce (I) je možné připravit reakcí alkylačního prostředku obecného vzorce (II) se sloučeninami obecného vzorce (III). R^1 , R^2 , R^3 , $\odot$, A, X, B, n, m, a p mají v obecných vzorcích (I), (II) a (III) výše uvedený význam.



Uvedenou alkylační reakci je možné provést za dvou různých pokusných podmínek, způsobem (a) a (b) které jsou popsány níže. Zejména způsob (b) představuje nový experimentální přístup s použitím způsobů extrakce v tuhé fázi, které umožňují paralelní přípravu několika sloučenin. Způsoby (a) a (b) jsou popsány v pokusné části v příkladech. Sloučeniny obecného vzorce (II), které nejsou obchodně dostupné lze připravit standardními způsoby. Například sloučeniny, ve kterých $n = 0$ a $A = -O-$, $-S-$ nebo $-NR^6$, kde R^6 má význam uvedený výše, lze připravit reakcí odpovídajícího aromatického derivátu nebo jeho draselné soli s alkylačním

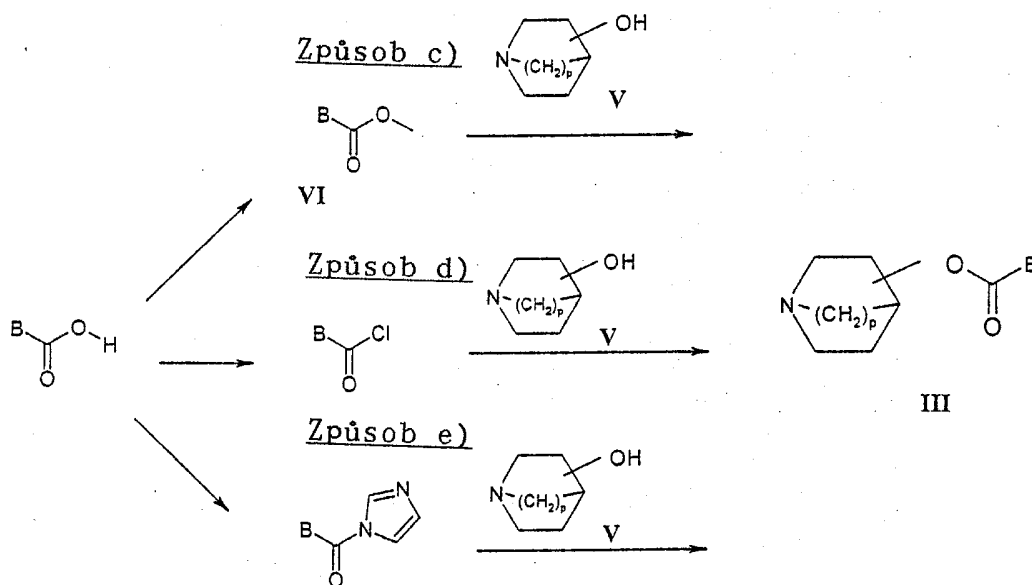
30.08.00

prostředkem obecného vzorce $Y-(CH_2)_m-X$ kde X může znamenat atom halogenu a Y může znamenat atom halogenu nebo sulfonátový ester. Další příklady zahrnují sloučeniny obecného vzorce (II), kde $n \geq 1$, které je možné připravit z odpovídajícího alkoholového derivátu obecného vzorce (IV) známými způsoby.



IV

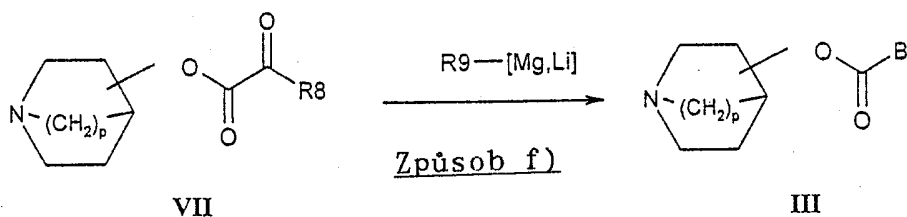
Sloučeniny obecného vzorce (III) je možné připravit třemi různými způsoby označenými (c), (d) a (e) znázorněnými v níže uvedeném schématu a podrobněji popsány v příkladech provedení vynálezu.



Některé sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterých B znamená skupinu vzorce (i), R^8 a R^9 mají význam popsany výše a R^{10} znamená hydroxylovou skupinu, je také možné připravit z

30.08.00

glyoxalátových esterů obecného vzorce (VII) reakcí s odpovídajícím organokovovým derivátem.



Sloučeniny obecného vzorce (VII) je možné připravit z odpovídajících glyoxylových kyselin standardními způsoby (c), (d) a (e) popsanými výše a podrobněji popsanými v příkladech provedení vynálezu. Glyoxalátové deriváty obecného vzorce (VII) ve kterých R⁸ znamená 2-thienylovou nebo 2-furylovou skupinu nebyly dosud popsány.

Následující sloučeniny, které jsou příklady sloučenin obecných vzorců (III) a (VII) dosud nebyly popsány:

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl ester kyseliny 9-methyl-9[H]-fluoren-9-karboxylové (meziprodukt I-1c);

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl ester kyseliny 9-methyl-9[H]-xanthen-9-karboxylové (meziprodukt I-1d);

1-azabicyklo[2.2.2]okt-4-yl ester kyseliny 2-hydroxy-dithien-2-yl-octové (meziprodukt I-4a);

1-azabicyklo[2.2.2]okt-4-yl ester kyseliny oxothien-2-yl-octové (meziprodukt I-4b);

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl ester kyseliny oxothien-2-yl-octové (meziprodukt I-4g);

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl ester kyseliny oxofuran-2-yl-octové (meziprodukt I-4e);

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl ester kyseliny 2-hydroxy-

30.08.02

-2,2-difuran-2-yl-octové (meziprodukt I-4d).

Sloučenina obecného vzorce (V) může být:

4-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.1]heptan popsany ve WO 150080,

4-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, popsany v práci Groba C.A. a sp., Helv.Chim.Acta (1958), 41, 1184-1190,

3(R)-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.2]oktan nebo 3(S)-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.2]oktan, popsane v práci Ringdahla R., Acta Pharm.Suec.(1979), 16, 281-283, jsou obchodně dostupné u CU Chemie Uetikon GmbH.

Následující příklady jsou určeny pouze k objasnění vynálezu ale nijak neomezují způsoby příprav popsané výše.

Struktury připravených sloučenin byly ověřené ¹H-NMR a MS. Hodnoty NMR byly zjištěné na přístroji Varian 300 MHz a chemické posuny jsou vyjádřené v ppm (δ) vzhledem k trimethylsilanu jako vnitřnímu standardu. Čistota připravených sloučenin byla stanovena HPLC s použitím reverzních fází na přístroji Waters, kde získané hodnoty čistoty převyšovaly 95 %. Molekulové ionty byly získané ionizací "elektrospray" a vyhodnocené na přístroji Hewlett Packard.

Příklady provedení vynálezu

Způsob -a-

Příklad 20

Příprava 3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan-bromidu

30.08.00

200 mg 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny (furan-2-yl)-hydroxyfenyloctové (0,6 mmol) se suspenduje ve 4 ml CH_3CN a 6 ml CHCl_3 . K této suspenzi se přidá 0,48 ml (3 mmol) 3-fenoxypopylbromidu. Reakční směs se míchá 72 hodin při teplotě místnosti v inerní atmosféře a rozpouštědla se pak odpaří. Pak se přidá ether a směs se promíchá. Vzniklá tuhá složka se odfiltruje a promyje se několikrát etherem. Výtěžek je 0,27 g (83 %) titulní sloučeniny ve formě směsi diastereomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50–2,20 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,20–3,60 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,25–6,35 (dva dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95 (m, 4H), 7,30–7,50 (m, 7H), 7,70 (m, 1H); MS $[\text{M-Br}]^+$: t.t. 166 °C.

Způsob -b-

Příklad 51

Příprava 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(naftalen-1-yloxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktanu; trifluoracetát

60 mg (0,17 mmol) 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny hydroxydithien-2-yloctové se rozpustí v 1 ml DMSO. K roztoku se pak přidá 188 mg (0,85 mmol) 3-(naftalen-1-yloxy)propylchloridu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se přečistí extrakcí na tuhé fázi s použitím kolonky Mega Bond Elut, předem zpracované s NaH_2PO_4 puforem (0,1 mol/l) $\text{pH}=7,5$. Na kolonku se nanese reakční směs a promyje se nejprve 2 ml DMSO a pak třikrát 5 ml CH_3CN k odstranění všech vstupních složek. Eluce amoniového derivátu se pak provede 5 ml roztoku TFA (0,03 mol/l) v $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CHCl}_3$

30.08.02

(2:1). Získaný roztok se zneutralizuje 300 mg poly(4-vinylpyridinu), zfiltruje se a odpaří se do sucha.

Výtěžek titulní sloučeniny je 17 mg (15 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7-2,1 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 3H), 3,2-3,6 (m, 7H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 7H), 7,85 (d, 1H), 8,2 (d, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 534.

Způsob -c-

Methylesterové deriváty obecného vzorce (VI) se připraví standardními způsoby esterifikace z odpovídající karboxylové kyseliny, nebo způsoby popsány v příkladech I-1e, I-1f a I-1g, nebo způsoby popsány v literatuře: FR 2012964; Larrson L. a sp., Acta Pharm.Suec. (1974), 304-308; Nyberg K. a sp., Acta Chem.Scand. (1970), 24, 1590-1596; a Cohen V.I. a sp., J.Pharm.Sciences (1992), 81, 326-329.

Příklad I-1a

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny (furan-2-yl)-hydroxyfenyloctové

3,24 g (0,014 mol) methylesteru kyseliny (furan-2-yl)-hydroxyfenyloctové se rozpustí v 85 ml toluenu. K tomuto roztoku se přidá 2,08 g (0,016 mol) 3-(R)-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.2]-oktanu a 0,224 g (ř,6 mmol) HNa (60% disperze v minerálním oleji). Směs se zahřívá při teplotě zpětného toku za kontinuálního odvodu destilátu a s náhradou čerstvým toluenem po 1,5 hodiny. Ochlazená směs se extrahuje kyselinou chlorovodíkovou 2 mol/l, vodná vrstva se promyje ethyl-acetátem, zalkalizuje se K_2CO_3 a extrahuje se CHCl_3 . Organická vrstva se vysuší Na_2SO_4 a odpaří se. Získaný olej

30.08.02

(3,47 g) po ochlazení na teplotu místnosti krystalizuje. Tuhý produkt se suspenduje v hexanu a zfiltruje se. Výtěžek je 2,5 g (54 %) směsi diastereoisomerů, o t.t. 140–142 °C; GC-MS [M]⁺: 327;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20–1,70 (m, 4H), 1,90–2,10 (m, 1H), 2,45–2,80 (m, 5H), 3,10–3,30 (m, 1H), 4,8 (bs, OH), 4,90–5,0 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,30–7,50 (m, 4H), 7,60–7,70 (m, 2H).

Po čtyřnásobné krystalizaci 0,5 g uvedené směsi z vroucího acetonitrilu se získá 0,110 g čistého diastereometu (1).

Z matečného roztoku po krystalizaci se získá druhý diastereomer (2) (*: konfigurace nebyla stanovena). Diastereomer 1 se podrobí hydrolýze a získá (+)-2-hydroxy-2-fenyl-2-furan-2-ylloctová kyselina ve formě čistého enantiomeru, [α]²⁵_D = +5,6 (c=2, EtOH). Diastereomer 2 se rovněž podrobí hydrolýze a získá se tak ve formě čistého enantiomeru (-)-2-hydroxy-2-fenyl-2-furan-2-ylloctová kyselina, [α]²⁵_D = -5,7 (c=2, EtOH).

Diastereomer 1: 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl ester kyseliny 2(*)-(furan-2-yl)hydroxyfenyloctové: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20–1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,45–2,50 (m, 1H), 2,50–2,80 (m, 4H), 3,10–3,20 (m, 1H), 4,8 (bs, OH), 4,90–5,0 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,30–7,50 (m, 4H), 7,60–7,70 (m, 2H).

Diastereomer 2: 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl ester kyseliny 2(*)-(furan-2-yl)hydroxyfenyloctové: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20–1,70 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,50–2,80 (m, 5H), 3,20–3,30

30.08.02

(m, 1H), 4,8 (bs, OH), 4,90-5,0 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 4H), 7,60-7,70 (m, 2H).

Příklad I-1b

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny furan-2-ylhydroxythien-2-yloctové

Připraví se způsobem podle příkladu I-1a. Výtěžek je 3,06 g (64,3 %) ve formě směsi diastereomerů o t.t. 172 °C; GC/MS [M]⁺: 333;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,21-1,27 (m, 1H), 1,41-1,60 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,36-2,69 (m, 5H), 3,02-3,14 (m, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 6,24-6,25 (m, 1H), 6,42-6,45 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H).

Příklad I-1c

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 9-methyl-9[H]-fluoren-9-karboxylové

Připraví se způsobem podle příkladu I-1a. Výtěžek je 3,34 g (80 %) ve formě oleje. Olej se ztuhí převedením na oxalátovou sůl (1:1), t.t. 186 °C; MS [M volné baze + 1]⁺: 334.

Oxalátová sůl, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,43-1,55 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,92-3,15 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 2H).

Příklad I-1d

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 9-methyl-9[H]-xanthen-9-karboxylové

30.08.02

Připraví se způsobem podle příkladu I-1a. Výtěžek je 1,91 g (53 %) ve formě oleje. Olej se ztuhí převedením na oxalátovou sůl (1:1), t.t. 152 °C; MS [M volné baze + 1]⁺: 350.

Oxalátová sůl, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,20-1,30 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,64-1,81 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,53-2,66 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 3H), 3,44-3,52 (m, 1H), 4,90-4,92 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 8,0-9,8 (bs, 1H, H⁺).

Příklad I-1e

Příprava methylesteru kyseliny 9-methyl-9[H]-fluoren-9-karboxylové

K míchanému roztoku kyseliny 9[H]-fluoren-9-karboxylové (5 g, 0,0237 mol) v THF (70 ml) se při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C přidá v atmosféře N₂ lithium-diisopropylamid (26,7 ml 2 M roztoku v heptanu/tetrahydrofuranu/ethylbenzeny, 0,053 mol). Směs se pak zahřeje na teplotu místnosti a pak se zahřívá 1,5 hodiny při teplotě zpětného toku. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se roztok CH₃I (1,85 ml, 0,03 mol) v THF (1,85 ml). Směs se pak míchá přes noc při teplotě místností a pak se odpaří. Ke zbytku v MeOH (75 ml) se přidá koncentrovaná kyselina sírová (3,9 ml) v MeOH (25 ml), směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě zpětného toku a pak se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi chloroform a nasycený roztok K₂CO₃. Vodná vrstva se znovu extrahuje chloroformem, organické podíly se spojí, proymjí se vodou, vysuší se síranem sodným a odpařením do sucha se získá 5,73 g hnědého oleje. Přechištěním tohoto produktu chromatografií na sloupci (silikagel, hexan/ethyl-acetát 95:5) se získá 4,43 g (78,5 %) čistého

30.08.02

produktu, jehož struktura byla ověřena ^1H NMR.

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 7,50–7,65 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 8,0 (m, 2H).

Příklad I-1f

Příprava methylesteru kyseliny 9-methyl-9[H]-xanthen-9-karboxylové

Připraví se způsobem podle příkladu I-1e. Výtěžek je 2,65 g (47,2 %). ^1H -NMR (CDCl_3): δ 1,90 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 7,05–7,35 (m, 8H).

Příklad I-1g

Příprava methylesteru kyseliny 9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karboxylové

K míchanému roztoku 7 g (0,029 mol) methylesteru 9[H]-xanthen-9-karboxylové kyseliny (připraví se standardním způsobem) v THF (70 ml) se při teplotě 0 až 5 °C v atmosféře N_2 přidá lithium-diisopropylamid (20,3 ml 2 M roztoku v heptanu/tetrahydrofuranu/ethylbenzenu, 0,041 mol). Směs se při výše uvedené teplotě míchá 1 hodinu a se směs přidá pomocí tlaku N_2 k suchému roztoku kyslíku v etheru o teplotě 0 °C. Za 30 minut se přidá stejný objem 40% vodného roztoku NaHSO_3 , reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 30 minut. Obsažené dvě vrstvy se odělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje ethyl-acetátem. Organické fáze se spojí, zpracují se NaHSO_3 (40% vodný roztok) a promyjí se vodou, vysuší se síranem sodným a odpařením do sucha se získá 8,89 hnědé tuhé hmoty.

Celý postup se opakuje s 5 g výchozí složky a získá se

30.08.02

tak 6,04 g stejné hnědé hmoty.

Získané produkty se spojí a přečištěním chromatografií na sloupci (silikagel, hexan/ethyl-acetát 90:10) se získá 7,60 g čistého produktu (globální R_t : 59,4 %) jehož čistota byla potvrzena $^1\text{H-NMR}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3,5 (s, 3H), 7,0 (s, 1H, OH), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H).

Způsob -d-

Příklad I-2a

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 10,11-dihydro-5[H]-dibenzo[a,d]cykloheptan-5-karboxylové

2,15 g 10,11-dihydro-5[H]-dibenzo[a,d]cykloheptan-5-karboxylové kyseliny (9,0 mmol) se rozpustí ve 40 ml CHCl_3 (prostého ethanolu). Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se 0,86 ml oxalylchloridu (9,9 mmol) a kapka DMF. Směs se pak míchá a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Za jednu hodinu při teplotě místnosti se rozpouštědla odstraní a zbytek se rozpustí v CHCl_3 a znovu se odpaří. Tento postup se dvakrát opakuje. Získaný olej se rozpustí ve 20 ml toluenu a přidá se k roztoku 1,26 g (9,9 mmol) 3-(R)-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.2]-oktanu ve 40 ml horkého toluenu. Reakční směs se pak zahřívá 2 hodiny při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se směs extrahuje HCl 2 mol/l. Vodná vrstva se zalkalizuje K_2CO_3 a extrahuje se CHCl_3 . Organická vrstva se vysuší Na_2SO_4 a odpaří se do sucha. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci (silikagel, CHCl_3 : MeOH : NH_4OH , 95:5:0,5). Výtěžek je 1,5 g (48 %); t.t. 112–113 °C; GC/MS $[\text{M}]^+$: 347; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,10–1,35 (m, 2H), 1,40–1,52 (m, 1H), 1,52–1,68 (m, 1H), 1,90

30.08.02

(m, 1H), 2,40-2,60 (m, 2H), 2,60-2,77 (m, 3H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,07-3,19 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 7,10-7,30 (m, 8H). Kyselina 10,11-dihydro-5[H]-dibenzo[a,d]-cykloheptan-5-karboxylová se připraví způsobem popsáným v práci autorů Kumazawa a sp., J.Med.Chem., (1994), 37, 804-810.

Příklad I-2b

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 5[H]-dibenzo[a,d]cykloheptan-5-karboxylové

Připraví se způsobem popsáným v příkladu I-2a. Výtěžek je 3,12 g (71 %); t.t. 129 °C; MS [M+1]⁺: 346; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,90-1,10 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 4,48-4,51 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 6H), 7,49-7,51 (m, 2H).

Kyselina 5[H]-dibenzo[a,d]cykloheptan-5-karboxylová se připraví způsobem popsáným v práci autorů Davis M.A. a sp., J.Med.Chem., (1964), Vol.7, 88-94.

Příklad I-2c

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 9,10-dihydronathracen-9-karboxylové

Připraví se způsobem popsáným v příkladu I-2a. Výtěžek je 0,77 g (62, %); t.t. 139 °C; MS [M+1]⁺: 334; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,1-1,2 (m, 1H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,35-2,65 (m, 4H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,93-4,14 (dd, 2H, J=1,8 Hz, J=4,4,3 Hz), 4,56 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,35-7,50 (m, 4H).

Kyselina 9,10-dihydroanthracen-9-karboxylová se připraví

30.08.02

způsobem popsaným v práci autorů May E.L., a Mossetig E.,
J.Am.Chem.Soc., (1948), Vol 70, 1077-9.

Způsob -e-

Příklad I-3

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny
2,2-difenylpropionové

1,1 g (4,8 mmol) kyseliny 2,2-difenylpropionové se rozpustí ve 20 THF. K tomuto roztoku se přidá 0,87 g 1,1'-karbonyldiimidazolu a směs se zahřívá hodinu při teplotě zpětného toku. Reakce se sleduje TLC z hlediska tvorby imidazolidu. Jakmile je reakce skončena, část rozpouštědla se odpaří a přidá se 0,67 g (5,3 mmol) 3-(R)-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.2]oktanu. Reakční směs se pak zahřívá 16 hodin při teplotě zpětného toku, ochladí se, zředí se etherem a promyje se vodou. Organická vrstva se extrahuje HCl 2 mol/l., Kyselý roztok se zalkalizuje K₂CO₃ a extrahuje se CHCl₃. Organický roztok se vysuší Na₂SO₄ a odpařením do sucha se získá 1,21 g (75,2 %) oleje, u kterého bylo potvrzeno, že se jedná o titulní ester.

0,64 g (1,9 mmol) 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 2,2-difenylpropionové se rozpustí v 6 ml ketonu a přidá se 0,085 g (0,95 mmol) kyseliny šťavelové. Po pomalém přidavku etheru se vylučuje bílá tuhá hmota. Výtěžek oxalátu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 2,2-difenylpropionové je 0,33 g (45,6 %); t.t. 146 °C; MS [M volná báze + 1]⁺: 336.

Oxalátová sůl, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,40-1,64 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,80-2,0 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 1H),

30.08.02

3,0-3,10 (m, 1H), 3,10-3,32 (m, 3H), 3,53-3,70 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 7,14-7,40 (m, 10H), 9,25 (široký svazek, 2H, H⁺).

Způsob -f-

Příklad I-4a

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-4-yl esteru kyseliny
2-hydroxy-2,2-dithien-2-yloctové

Z 220 mg (9 mmol) hořčíku a 0,86 ml (9 mmol) 2-bromthiofenu v 15 ml THF se připraví roztok 2-thienylmagnesium-bromidu. Získaný roztok se přidá k 1,95 g (7 mmol) 1-azabicyklo[2.2.2]okt-4-yl esteru kyseliny oxothien-2-yloctové (meziprodukt I-4b) rozpuštěnému v 20 ml THF. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, pak se zahřívá 1 hodinu při teplotě zpětného toku, ochladí se a zpracuje se s nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se etherem. Po odstranění rozpouštědla se získaný tuhý podíl rekrystalizuje z acetonitrilu a získá se 1,45 g bílého tuhého produktu (56 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 6H), 2,80-3,0 (m, 6H), 7,0 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,51 (m, 2H); MS [M+1]: 350; t.t. 174 °C.

Příklad I-4b

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-4-yl esteru kyseliny
oxothien-2-yloctové

K roztoku kyseliny oxothien-2-yloctové (2,24 g, 0,014 mol) a dimethylformamidu (jedna kapka) v 30 ml chloroformu (prostého ethanolu) se při 0 °C přidá oxalylchlorid (1,5 ml, 0,017 mol). Směs se mísí a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Za jednu hodinu se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se rozpustí v chloroformu a znovu se odpaří. Tento postup se

30.03.02

dvakrát opakuje. Získaný produkt se rozpustí v CHCl_3 (30 ml) a přidá se k suspenzi 1,1 g (0,009 mol) 4-hydroxy-1-azabicyklo[2.2.2]oktanu, 1,8 ml triethylaminu (0,013 mol), 0,6 g (0,9 mmol), N-(methylpolystyren)-4-(methyلامino)pyridinu při teplotě 70 °C. Směs se zahřívá 1 hodinu při teplotě zpětného toku, ochladí se, zfiltruje se a promyje se vodou. Titulní sloučenina se získá extrakcí roztokem zředěné HCl, promyje se CHCl_3 , zalkalizuje se K_2CO_3 a znovu se extrahuje CHCl_3 . Odstraněním rozpouštědla se získá 1,47 g (45 %) tuhého produktu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 2,0 (m, 6H), 2,9 (m, 6H), 7,35 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,3 (m, 1H).

Příklad I-4c

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny (furan-2-yl)hydroxyfenyloctové

K roztoku 1,3 g (0,0052 g) 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny oxofuran-2-yloctové (meziprodukt I-4e) v 15 ml THF se při -70 °C v atmosféře N_2 přidá fenylmagnesium-bromid (0,057 mol, 5,7 ml roztoku 1 mol/l v THF). Směs se míchá při výše uvedené teplotě 10 minut a pak se ohřeje na teplotu místnosti. Za jednu hodinu se reakční směs zpracuje s nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se třikrát ethyl-acetátem. Organické podíly se spojí, promyjí se vodou a vysuší se Na_2SO_4 . Po odstranění rozpouštědla se získaný tuhý podíl zpracuje s etherem a filtrací se získá 0,67 g (40 %) produktu, jehož struktura se ověří $^1\text{H NMR}$. Tuto sloučeninu je možné rovněž připravit způsobem popsáním v příkladu I-1a (způsob -c-). Diastereomery se oddělí krystalizací z acetonitrilu a rozliší se $^1\text{H-NMR}$.

Příklad I-4d

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny

30.08.02

2-hydroxy-2,2-difuran-2-yl-octové

Titulní sloučenina se připraví způsobem podle příkladu I-4c z meziproduktu I-4e a 2-furyllithia, které se připraví z furanu a butyllithia standardním způsobem. Získá se 380 mg produktu (8 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,2-1,4 (m, 1H), 1,4-1,8 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,6-2,85 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,4 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 2H).

Příklad I-4e

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny oxofuran-2-yl-octové

K roztoku kyseliny oxofuran-2-yloctové (10 g, 0,071 mol) a dimethylformamidu (jedna kapka) ve 150 ml chloroformu (prostého ethanolu) se při 0 °C přidá oxalylchlorid (9,75 ml, 0,112 mol). Směs se míchá a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Za pět hodin se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se pak rozpustí v chloroformu a znovu se odpaří. Tento postup se dvakrát opakuje. Získaný produkt se rozpustí v CHCl_3 (150 ml) a pak se při 0 °C přidá roztok 3(R)-chinuklidinolu (10,90 g, 0,086 mol) v CHCl_3 (150 ml). Získaná směs se míchá a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Po 15 hodinách se směs promyje 10% vodným uhličitanem draselným, potom vodou, vysuší se Na_2SO_4 a odpařením se získá 9,34 g (52,5 %) titulní sloučeniny ve formě tmavého oleje. NMR analýzou byla potvrzena struktura E.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40-1,60 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,70-3,10 (m, 5H), 3,30-3,45 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H).

Příklad I-4f

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny

30.03.02

2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yloctové

Titulní sloučenina se připraví způsobem podle příkladu I-4c z meziprojektu I-4g. Získají se 3 g ((33 %) produktu ve formě směsi diastereomerů. Po pěti krystalizacích 1,5 g směsi z vroucího isopropanolu se získá 0,200 g čistého diastereomeru (1). Matečné roztoky z první krystalizace jsou tak obohacené o druhý diastereomer (2). Diastereomer (1) se podrobí hydrolyze a získá se tak ve formě čistého enantiomeru (+)-2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yloctová kyselina, $[\alpha]^{25}_D = +25,4$ (c=2, EtOH). Tato hodnota odpovídá podle literatury R konfiguraci (A.I.Meyers a sp., J.Org.Chem.(1980), 45(14), 2913), zatímco pro 2(S) enantiomer se uvádí hodnota $[\alpha]^{25}_D = -20$ (c=2, EtOH).

Diastereomer (1): 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 2(R)-2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yloctové. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,1-1,25 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,4-2,7 (m, 5H), 3,1 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,4-7,45 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

Diastereomer (2): 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny 2(S)-2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yloctové. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,1-1,25 (m, 1H), 1,4-1,6 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,3-2,7 (m, 5H), 3,05 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,4-7,45 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

Příklad I-4g

Příprava 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl esteru kyseliny oxothien-2-yl-octové

K roztoku kyseliny oxothien-2-yloctové (2 g, 0,0128 mol) a dimethylformamidu (jedna kapka) v 30 ml chloroformu (prostého ethanolu) se při 0 °C přidá oxalylchlorid (1,34 ml,

30.08.02

0,0154 mol). Směs se míchá a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Za jednu hodinu se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se pak rozpustí v chloroformu a znovu se odpaří. Tento postup se dvakrát opakuje. Získaný produkt se rozpustí v CHCl_3 (30 ml) a pak se při 0 °C přidá roztok 3(R)-chinuklidinolu (1,95 g, 0,0154 mol) v CHCl_3 (30 ml). Získaná směs se míchá a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Po 1,5 hodině při teplotě místnosti se směs promyje 10% vodným uhličitanem draselným, potom vodou, vysuší se Na_2SO_4 a odpařením se získá 3,14 g (92,6 %) titulní sloučeniny ve formě žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40–1,50 (m, 1H), 1,50–1,70 (m, 1H), 1,70–1,80 (m, 1H), 1,90–2,0 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,70–3,05 (m, 5H), 3,30–3,40 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

Další karboxylové kyseliny obecného vzorce B-C(O)OH , jejíž přípravy (nebo přípravy jejich derivátů, methylesterů, chloridů nebo imidazolidů) nejsou popsány ve způsobech -c-, -d-, -e- nebo v příkladech I-1e, I-1f a I-1g, a které nejsou obchodně dostupné, je možné připravit způsoby popsány v níže citovaných pracích:

- Davis M.A a sp., J.Med.Chem., (1963), 6, 513–516,
 Kumazawa T a sp., J.Med.Chem., (1994), 37(6), 804–810,
 Davis M.A a sp., J.Med.Chem., (1964), Vol 7, 88–94,
 Sestanj K., Can.J.Chem., (1971), 49, 664–665,
 Burtner R., J.Am.Chem.Soc., (1943), 65, 1582–1585,
 Heacock R.A. a sp., Ann.Appl.Biol., (1958), 46(3),
 352–365,
 Rigaudy J. a sp., Bull.Soc.Chim.France, (1959), 683–43,
 Ueda I. a sp., Bull.Chem.Soc.Jpn., (1975), 48(8),
 2306–2309,

30.08.02

May E.L. a sp., J.Am.Chem.Soc., (1948), 70, 1077-9.

Vynález se rovněž vztahuje na farmaceutickou kompozici obsahující jako účinnou složku nejméně jeden z chinuklidinových derivátů obecného vzorce (I) ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Výhodně je uvedená kompozice zpracovaná do formy vhodné k orálnímu podání.

Uvedený farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidla, které se smísí s účinnou sloučeninou nebo s účinnými sloučeninami za tvorby kompozice podle vynálezu jsou v oboru známé a konkrétní použité přísady budou mimo jiné záležet na předpokládaném způsobu podání dané kompozice.

Kompozice podle vynálezu jsou výhodně upravené pro orální podání. V tomto případě kompozice pro orální podání může být ve formě tablet, tablet s filmovým potahem, tekutého prostředku pro inhalaci, práškového prostředku pro inhalaci nebo inhalačního aerosolu; kde všechny uvedené lékové formy obsahují jednu nebo více sloučenin podle vynálezu; všechny uvedené přípravky je možné připravit způsoby v oboru známými.

Redidla vhodná pro přípravu uvedených kompozic zahrnují tekutá a tuhá ředidla která jsou kompatibilní s účinnou složkou společně s barvivý a prostředky pro korekci chutě a vůně. Tablety nebo filmem potažené tablety mohou vhodně obsahovat 500 mg až 1 mg, výhodně od 5 mg do 300 mg účinné složky. Kompozice určené k inhalaci mohou obsahovat 1 µg až 1000 µg, výhodně 10 až 800 µg účinné složky. V humánní terapii je dávka sloučeniny obecného vzorce (I) závislá na požadovaném účinku a době trvání léčby; obecně jsou dávky pro dospělé v rozmezí 3 mg až 300 mg denně ve formě tablet a 10 µg až 800 µg

30.08.02

denně ve formě kompozic určených k inhalaci.

Farmakologické účinky

Následující příklady demonstrují vynikající farmakologické účinky sloučenin podle vynálezu. Stanovení vazby na lidské muskarinové receptory a stanovení bronchospasmu na morčatech byly provedené níže popsanými způsoby.

Studie s lidskými muskarinovými receptory

Bylo provedeno stanovení vazby [^3H]-NMS na lidské muskarinové receptory způsobem popsaným v práci Waelbroeka a sp. (1990) (1). Stanovení byla prováděna při 0 °C. Byly použity zpracované membrány stabilně transfektovaných ovariálních buněk K1 čínského křečka (CHO) exprimující geny lidských muskarinových receptorů Hm3.

Pro stanovení IC_{50} byl použit následující postup: zpracované membrány se suspendují v DPBS na konečnou koncentraci 89 $\mu\text{g/ml}$ pro subtyp Hm3. Membránová suspenze se inkubuje s tritiovanou sloučeninou 60 minut. Po inkubaci se frakce obsahující membrány odfiltruje a stanoví se navázaná radioaktivita. Nespecifická vazba se stanoví přidavkem atropinu 10^{-4}M . Ke stanovení se použije nejméně šest koncentrací v paralelním provedení k získání vytěšňovacích křivek.

30.08.02

Sloučenina č.

Vazba na receptor

M₃ (IC₅₀ nM)

atropin	3,2
ipratropium	3,0
1	31
2	15
7	22
8	4,8
17	14
18	6,6
20	6,8
35	13
36	2,7
39	3,8
44	4,4
53	5,6
71	8,2
74	16
77	3,1
78	5
84	9,9
89	5,4
99	31
100	14
101	7,6
109	31
114	14
116	23

30.08.02

Sloučenina č.	Vazba na receptor M ₃ (IC ₅₀ nM)
126	13
127	16
128	8,8
129	6,3
136	11
137	6,9
138	19
146	13

(1): Walebroek M., Tastoney M., Camus J., Christophe J., "Binding of selective antagonists to four muscarinic receptors (M1 to M4) in rat forebrain". Mol.Pharmacol., (1990), 38: 267-273.

Z uvedených výsledků vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu mají afinity na receptory M₃ velmi blízké referenčním sloučeninám.

Sloučeniny podle vynálezu mají výhodně vysoké afinity k muskarinovým receptorům M₃ (HM₃), výhodně na lidské muskarinové receptory. Hodnoty afinit se obvykle měří ve stanoveních in vitro například způsobem popsaným výše.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu mají hodnotu IC₅₀ (nM) pro receptory M₃ menší než 35, výhodně menší než 25, 20 nebo 15, ještě výhodněji menší než 10, 8 nebo 5.

30.08.02

Test bronchospasmu na morčatech

Byly provedené studie podle Konzetta a Rösslera (2). Vodné roztoky hodnocených prostředků se uvedou do rozprášeného stavu a jsou inhalované anestetizovanými a ventilovanými samci morčat (Dunkin-Hartley). Stanoví se bronchiální odezva na provokační dávku acetylcholinu před podáním léčiva a po podání léčiva a stanoví se procentuální změna pulmonální rezistence pro několik hodnot.

(2): Konzett H., Rössler F., "Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der bronchialmuskulatur", Arch.Exp.Path.Pharmacol., 195: 71-74 (1940).

Sloučeniny podle vynálezu jsou vysoce účinné a mají dlouhou dobu účinku v inhibici bronchospastické odezvy na acetylcholin.

Z výše uvedených výsledků bude pracovníkům v oboru zjevné, že sloučeniny podle vynálezu mají vynikající antagonistickou účinnosti vůči muskarinovým receptorům (M_3) a jsou proto vhodné k léčbě chorob s účastí muskarinového receptoru M_3 , které zahrnují choroby respiračního systému jako je chronická obstrukční plicní nemoc, chronická bronchitida, astma a rhinitis, urologické choroby jako je močová inkontinence, polakisurie v neuropenní polakisurii, neurogenní měchýř, noční pomočování, cystospastická a chronická cystitida a gastrointestinální choroby jako je syndrom dráždivého tračníku, spastická kolitida a divertikulitida.

Vynález dále poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo farmaceuticky přijatelnou kompozici která obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) pro použití při léčbě člověka

30.08.02

nebo živočicha, zejména při léčbě respiračního, urinárního nebo gastrointestinálního onemocnění.

Vynález dále zahrnuje použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo farmaceuticky přijatelné kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) při výrobě léčiva určeného k léčbě respiračního, urinárního nebo gastrointestinálního onemocnění.

Dále, sloučeniny obecného vzorce (I) a farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) je možné použít ve způsobu léčby respiračního, urinárního nebo gastrointestinálního onemocnění, kde uvedený způsob zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I), pacientovi, člověku nebo jinému živočichovi, kterého je potřebné léčit.

Vynález je dále objasněn následujícími příklady. Uvedené příklady jsou však uvedené pouze pro další znázornění vynálezu a vynález nijak neomezují.

Příklad 1

3(R)-difenylacetoxy-1-(3-fenoxypromyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]-oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-. V posledním stupni se získá 500 mg, 81% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,72-2,18 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,59-3,88 (m, 5H), 4,0 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 12H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 456; t.t. 129 °C.

30.08.02

Příklad 2

3(R)-(2-hydroxy-2,2-difenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 280 mg, 42% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,5-1,7 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 6H), 3,9-4,1 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 5,1 (s, 1H), 6,8 (bs, OH), 6,95 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 12H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 472; t.t. 199 °C.

Příklad 3

3(R)-[2,2-bis(4-fluorfenyl)-2-hydroxyacetoxy]-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 400 mg, 85% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,5-1,65 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 1H), 1,85-2,0 (m, 2H), 2,05-2,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 4H), 7,1-7,5 (m, 10H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 508; t.t. 253 °C.

Příklad 4

3(R)-[2,2-bis(4-fluorfenyl)-2-hydroxyacetoxy]-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 300 mg, 67% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,5-1,65 (m, 1H), 1,7-1,85 (m, 1H), 1,85-2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,3-3,6 (m, 6H), 3,95-4,05 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,95 (s, OH), 7,1-7,5 (m, 13H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 478; t.t. 182 °C.

30.08.00

Příklad 5

3(R)-(2-hydroxy-2,2-di-p-tolylacetoxy)-1-(3-fenoxypopyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V
posledním stupni se získá 500 mg, 57% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,55-1,8 (m, 2H), 1,85-2,0 (m, 2H), 2,05-1,15
(m, 2H), 2,3 (m, 7H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,25-3,5 (m, 6H),
3,95 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 5,2 (m, 1H), 6,8 (s, OH), 6,95
(m, 3H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,2-7,35 (m, 6H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 500;
t.t. 183 °C.

Příklad 6

3(R)-(2-hydroxy-2,2-di-p-tolylacetoxy)-1-fenethyl-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V
posledním stupni se získá 650 mg, 74% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,55-1,8 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,25
(m, 7H), 2,9-3,05 (m, 2H), 3,1-3,25 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H),
3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,8 (s, OH), 7,1-7,2 (m, 4H),
7,2-7,35 (m, 9H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 470; t.t. 144 °C.

Příklad 7

3(R)-(2,2-difenylpropionyloxy)-1-(3-fenoxypopyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -e- a -a-. V
posledním stupni se získá 250 mg, 61% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(CDCl $_3$): δ 1,47-1,60 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 1H), 2,0 (s, 3H),
2,0-2,15 (m, 4H), 2,39 (s, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,92 (d, 1H),
3,6 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,25

30.08.02

(m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 12H); MS [M-Br]⁺: 470; t.t. 186 °C.

Příklad 8

3(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a- jako směs diastereomerů. V posledním stupni se získá 520 mg, 62% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,5-1,95 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,9 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,5 (m, 3H); MS [M-Br]⁺: 478; t.t. 220 °C.

Příklad 9

3(R)-[2(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziprojektu I-4f, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 10 mg, 23% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,5-1,6 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,05-2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,05-3,2 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 6H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,2 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,2 (s, 0H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,45-7,55 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 478.

Příklad 10

3(R)-[2(S)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziprojektu I-4f, diastereomeru (2). V posledním stupni se

30.08.02

získají 3 mg, 11% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,6–1,75 (m, 2H), 1,8–2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,95–3,1 (m, 1H), 3,15–3,5 (m, 6H), 3,8–3,95 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,96–7,03 (m, 2H), 7,1 (dd, 1H), 7,18 (s, 0H), 7,3–7,4 (m, 4H), 7,43–7,5 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 478.

Příklad 11

3(R)-[2(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziproduktu I-4f, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 9 mg, 22% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,45–1,55 (m, 1H), 1,65–1,75 (m, 1H), 1,85–2,05 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,9–3,1 (m, 2H), 3,1–3,25 (m, 1H), 3,25–3,55 (m, 6H), 3,9–4,0 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,25–7,4 (m, 8H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 448.

Příklad 12

3(R)-[2(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziproduktu I-4f, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 11 mg, 26% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,45–1,55 (m, 1H), 1,6–1,75 (m, 1H), 1,8–2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 3,0–3,1 (m, 1H), 3,15–3,55 (m, 6H), 3,8–3,9 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,15–7,4 (m, 9H), 7,45 (m, 2H), 7,5 (m, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 462.

Příklad 13

30.08.02

3(R)-[2(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(2-thien-2-ylethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziprojektu I-4f, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 10 mg, 24% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,45-1,55 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,1-3,6 (m, 9H), 3,9-4,0 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,2 (s, OH), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 4H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 454.

Příklad 14

3(R)-[2(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziprojektu I-4f, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 8 mg, 19% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,45-1,6 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,8-2,05 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 3,0-3,15 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 6H), 3,8-3,95 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,2 (s, OH), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,45-7,5 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 468.

Příklad 15

3(R)-[2(S)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziprojektu I-4f, diastereomeru (2). V posledním stupni se získá 7 mg, 26% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,6-1,75 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,95-3,1 (m, 1H), 3,15-3,5 (m, 6H), 3,8-3,95 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,92 (m, 1H),

30.08.02

6,96-7,03 (m, 2H), 7,1 (dd, 1H), 7,18 (s, OH), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,43-7,5 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 468.

Příklad 16

3(R)-[2(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -b- z meziproduktu I-4f, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 11 mg, 26% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,5-1,6 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 3,15-3,6 (m, 5H), 3,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 4H), 7,12 (dd, 1H), 7,2 (s, OH), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,4-7,5 (m, 3H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 464.

Příklad 17

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenylallyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a- jako směs diastereomerů. V posledním stupni se získá 240 mg, 77% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,55-2,0 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 3,05-3,55 (m, 5H), 3,88-3,98 (m, 1H), 4,0-4,10 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 6,23-6,31 (dvojité dd, 1H), 6,36-6,48 (m, 2H), 6,83-6,90 (dd, 1H), 6,95 (d, OH), 7,26-7,66 (m, 11H); MS $[M-Br]^+$: 444; t.t. 99 °C.

Příklad 18

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a- jako směs diastereomerů. V posledním stupni se získá 210 mg, 66%

30.08.02

výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50–2,05 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,37–3,65 (m, 4H), 3,65–3,75 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 6,23–6,32 (dvojitý dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,94–7,04 (m, 4H), 7,33–7,50 (m, 7H), 7,64 (m, 1H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 448; t.t. 163 °C.

Příklad 19

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- z meziproduktu I-1a, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 11 mg, 23% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,65–1,80 (m, 2H), 1,80–2,10 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 3,15–3,65 (m, 5H), 3,68 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,92–7,04 (m, 4H), 7,30–7,38 (m, 5H), 7,44–7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 448.

Příklad 20

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Příprava titulní sloučeniny je uvedena v rámci popisu způsobu -a-.

Příklad 21

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a- z meziproduktu I-1a, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 1,15 g, 99% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,60–2,20 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,20–3,60 (m, 6H), 3,95 (m,

30.08.02

1H), 4,05 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95 (m, 4H), 7,30-7,50 (m, 7H), 7,70 (m, 1H); MS [M-Br]⁺: 462; t.t. 156 °C.

Příklad 22

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- z meziproduktu I-1a, diastereomeru (2). V posledním stupni se získá 10 mg, 20% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,50-2,20 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,20-3,60 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95 (m, 4H), 7,30-7,50 (m, 7H), 7,70 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 462.

Příklad 23

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- ve formě směsi diastereomerů. V posledním stupni se získá 12 mg, 13% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,5 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,9-2,05 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 8H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 432.

Příklad 24

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- z

30.08.02

meziproduktu I-1a, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 16 mg, 40% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,65–1,80 (m, 2H), 1,90–2,05 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,25–3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,25–7,45 (m, 8H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 432.

Příklad 25

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- z meziproduktu I-1a, diastereomeru (2). V posledním stupni se získá 14 mg, 35% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50–1,80 (m, 2H), 1,90–2,05 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,25–3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,95 (s, 1H, OH), 7,25–7,45 (m, 8H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 432.

Příklad 26

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- z meziproduktu I-1a, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 10 mg, 21% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,60–1,75 (m, 2H), 1,80–2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,50–2,60 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,10–3,50 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,20–7,40 (m, 8H), 7,46–7,48 (m, 2H), 7,66 (m, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 446.

Příklad 27

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(2-thien-

30.08.02

-2-ylethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- z meziproduktu I-1a, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 9 mg, 19% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-1,80 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 3H), 3,40-3,60 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,0-7,04 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 4H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,70 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 438.

Příklad 28

3(R)-[2(*)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- z meziproduktu I-1a, diastereomeru (1). V posledním stupni se získá 9 mg, 19% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,60-1,75 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,81 (t, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,10-3,45 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,66 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 452.

Příklad 29

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- ve formě směsi diastereomerů. V posledním stupni se získá 18 mg, 19% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,05 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,15-3,6 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,25-7,5 (m, 6H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 438.

30.08.02

Příklad 30

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- ve formě směsi diastereomerů. V posledním stupni se získá 22 mg, 23% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,65-2,05 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,15-3,65 (m, 7H), 4,05 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 454.

Příklad 31

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy)-1-(4-oxo-4-fenylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b- ve formě směsi diastereomerů. V posledním stupni se získá 15,4 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,1 (m, 6H), 7,05-7,55 (m, 9H), 3,95 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,5 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,7 (dd, 2H), 8,0 (d, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 480.

Příklad 32

1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a- ve formě směsi diastereomerů. V posledním stupni se získá 100 mg, 41% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,05 (m, 4H), 2,1-2,0 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,25-3,6 (6H), 3,9-4,1 (m, 3H), 5,1 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,95 (m, 3H),

30.08.02

7,05 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,7 (s, 1H); MS [M-Br]⁺: 520; t.t. 173 °C.

Příklad 33

1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(2,2-difuran-2-yl-2-hydroxy-acetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -a-. V posledním stupni se získá 200 mg, 60% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,6-2,20 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 2,95-3,65 (m, 7H), 3,80-4,10 (m, 3H), 5,2 (m, 1H), 6,3-6,6 (m, 4H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,1 (s, 0H), 7,3 (m, 2H), 7,7 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 452.

Příklad 34

3(R)-(2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 240 mg, 60% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,85-2,10 (m, 4H), 2,30 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,44-3,80 (m, 6H), 4,10 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,95-7,05 (m, 5H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 454; t.t. 98 °C.

Příklad 35

3(R)-(2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 280 mg, 83% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,80-2,06 (m, 4H), 2,06-2,20 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,20-3,65 (m, 7H), 3,90-4,10 (m, 3H), 5,20 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,95-7,05 (m, 5H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,30-7,35

30.08.02

(m, 2H), 7,50 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 468; t.t. 148 °C.

Příklad 36

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-fenethyl-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V
posledním stupni se získá 180 mg, 59% výtěžek. ¹H-NMR
(DMSO-d₆): δ 1,65-2,0 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 3,0 (m, 2H),
3,2-3,6 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2
(m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,55 (m, 3H); MS [M-Br]⁺: 454; t.t.
216 °C.

Příklad 37

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenylpropyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V
posledním stupni se získá 450 mg, 58% výtěžek. ¹H-NMR
(CDCl₃): δ 1,8-2,1 (m, 6H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H),
3,4-3,8 (m, 7H), 4,2 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,1 (bs, OH), 6,9
(m, 2H), 7,1-7,3 (m, 9H); MS [M-Br]⁺: 468; t.t. 64 °C.

Příklad 38

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenylallyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V
posledním stupni se získá 260 mg, 34% výtěžek. ¹H-NMR
(CDCl₃): δ 1,8-2,05 (m, 4H), 3,55-3,95 (m, 5H), 4,15-4,5 (m,
3H), 5,25 (m, 1H), 5,9 (s, OH), 6,15 (m, 1H), 6,85 (t, 1H),
6,9-7,05 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,2-7,45 (m, 7H); MS [M-Br]⁺:
466; t.t. 124 °C.

30.08.02

Příklad 39

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(4-fenylbutyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V
posledním stupni se získá 320 mg, 40% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(CDCl_3): δ 1,6-2,0 (m, 8H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 3,4-3,8
(m, 7H), 4,2 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,05 (bs, OH), 6,95 (m,
2H), 7,1-7,3 (m, 9H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 482; t.t. 64 °C.

Příklad 40

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(4-oxo-4-
-fenylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V
posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,7-2,0 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 3,1 (t, 2H),
3,15-3,55 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (d, 2H),
7,15 (d, 2H), 7,55 (m, 5H), 7,65 (t, 1H), 8,0 (d, 2H);
MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 496.

Příklad 41

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenylamino-
propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V
posledním stupni se získá 14 mg, 14% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,7-2,0 (m, 5H), 2,3 (m, 1H), 3,0-3,5 (m, 9H),
3,9 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,65 (t, 1H), 6,55 (m, 3H), 7,0 (d,
2H), 7,1 (t, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$:
483.

30.08.02

Příklad 42

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-(methylfenyl-amino)propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 20 mg, 19% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,0 (m, 6H), 2,9 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,2-3,45 (m, 8H), 3,95 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 497.

Příklad 43

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenylsulfanyl-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 800 mg, 83% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,6-1,9 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 6H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,5 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 500.

Příklad 44

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 490 mg, 90% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 4,0 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 484; t.t. 227 °C.

30.08.02

Příklad 45

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-o-tolyloxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 19 mg, 18% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7-2,0 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 5H), 2,3 (m, 1H), 3,15-3,5 (m, 7H), 3,9-4,05 (m, 3H), 5,05 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 498.

Příklad 46

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(2,4,6-trimethylfenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 22 mg, 20% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 7H), 3,7 (t, 2H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,8 (s, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 526.

Příklad 47

1-[3-(2-terc-butyl-6-methylfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 18 mg, 16% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,3 (s, 9H), 2,7 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 7H), 3,8 (t, 2H), 3,95 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,9-7,15 (m, 7H), 7,5 (m, 3H);

30.08.02

MS $[M-CF_3COO]^+$: 554.

Příklad 48

1-[3-(bifenyl-4-yloxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 22 mg, 19% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 4,1 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (m, 4H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 560.

Příklad 49

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yloxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 23 mg, 21% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,7 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 3,15-3,5 (m, 7H), 3,95 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 3H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 538.

Příklad 50

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-[3-(naftalen-2-yl-oxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 17 mg, 21% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,7-2,0 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,15-3,35 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 5,25 (m, 1H),

30.08.02

7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,5 (m, 4H), 7,85 (m, 3H; MS [M-CF₃COO]⁺: 534.

Příklad 51

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxi)-1-[3-(naftalen-1-yl-oxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným výše v popisu způsobu -b-.

Příklad 52

1-[3-(2-chlorfenoxi)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxi)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 20 mg, 18% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,65-2,0 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 5,25 (m, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 519.

Příklad 53

1-[3-(4-fluorfenoxi)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxi)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; chlorid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 180 mg, 59% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,65-2,15 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,15 (m, 4H), 7,55 (m, 3H); MS [M-Cl]⁺: 502; t.t. 160 °C.

Příklad 54

30.08.02

1-[3-(2,4-difluorfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 14 mg, 13% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,0 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,1 (t, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,2 (d, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 520.

Příklad 55

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-[3-(3-trifluor-methylfenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 19 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,1 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 4H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 552.

Příklad 56

1-[3-(3-kyanfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 18 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,1 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 4H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 509.

30.08.02

Příklad 57

1-[3-(4-kyanfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-. V posledním stupni se získá 180 mg, 53% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,65-2,2 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,8 (d, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 509; teplota tání 158 °C.

Příklad 58

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-[3-(3-methoxyfenox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 19 mg, 18% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,65-2,15 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,55 (m, 3H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,55 (m, 3H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 514.

Příklad 59

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-[3-(4-methoxyfenox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 14 mg, 13% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,65-2,15 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,7 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 6,9 (s, 4H), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 514.

30.08.02

Příklad 60

1-[3-benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan;
trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 19 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,15 (m, 7H), 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,25-3,5 (m, 6H), 3,9-4,0 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 528.

Příklad 61

1-[3-(2-karbamoylfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 18 mg, 16% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,0 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4-7,6 (m, 6H), 7,7 (d, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 527.

Příklad 62

1-[3-(3-dimethylaminofenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan;
trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 19 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,15 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,85-4,0 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 6,2 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (m,

30.08.02

2H), 7,5 (m, 3H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 527.

Příklad 63

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(4-nitro-fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 22 mg, 20% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,65-2,0 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,2 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,5 (m, 3H), 8,15 (d, 2H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 529.

Příklad 64

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(3-nitro-fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 18 mg, 16% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,65-2,2 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,15-3,55 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 4,2 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,6 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (d, 1H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 529.

Příklad 65

1-[3-(4-acetoxiaminofenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 19 mg, 17% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,65-2,15 (m, 6H), 2,0 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,9-4,0 (m, 3H), 5,25 (m, 1H),

30.08.02

6,85 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 9,8 (s, 1H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 541.

Příklad 66

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(3-methoxy-karbonylfenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 18 mg, 16% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,65-2,2 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,1 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,45-7,6 (m, 6H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 542.

Příklad 67

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-{3-[4-(3-hydroxy-propyl)fenoxy]propyl}-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-. V posledním stupni se získá 14 mg, 13% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,6-2,15 (m, 8H), 2,3 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 9H), 3,85-4,0 (m, 3H), 4,45 (t, OH), 5,25 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,5 (m, 2H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 542.

Příklad 68

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(2-hydroxy-methylfenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

30.08.02

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7-2,2 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,9-4,05 (m, 3H), 4,5 (m, 2H), 5,0 (t, OH), 5,15 (m, 1H), 6,9-7,05 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 514.

Příklad 69

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(3-hydroxy-methylfenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7-2,2 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,15-3,5 (m, 7H), 3,9 (m, 3H), 4,05 (t, 2H), 4,45 (d, 2H), 5,25 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 514.

Příklad 70

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(4-hydroxy-methylfenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 17 mg, 16% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,2 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,15-3,55 (m, 7H), 3,9-4,05 (m, 3H), 4,4 (d, 2H), 5,1 (t, OH), 5,25 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 514.

Příklad 71

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(2-hydroxy-fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 24 mg, 19% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,15 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,7-6,85 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 8,85 (s, OH); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 500.

Příklad 72

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-[3-(4-hydroxy-fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,1 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,25-3,5 (m, 6H), 3,95 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (t, 3H), 9,0 (s, OH); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 500.

Příklad 73

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-[3-(3-hydroxy-fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,15 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,9-4,0 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 6,9-6,0 (m, 3H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 9,45 (s, OH); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 500.

Příklad 74

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-(3-pyrrol-1-yl-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 21 mg, 22% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-1,8 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,05-3,2 (m, 3H), 3,2-3,5 (m, 4H), 3,8-3,95 (m, 3H), 5,2 (m, 1H), 6,05 (t, 2H), 6,75 (t, 2H), 7,0 (t, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,55 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 457.

Příklad 75

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(4-oxo-4-thien-2-ylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 18 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7-1,85 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,1 (t, 2H), 3,15-3,55 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (t, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (d, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 502.

Příklad 76

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(1-methyl-[1H]-imidazol-2-ylsulfanyl)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 26 mg, 25% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,25-3,5 (m, 7H), 3,6 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (t, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 504.

Příklad 77

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(2-thien-2-yl-

30.08.00

ethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.
V posledním stupni se získá 430 mg, 54% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,6-1,8 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,15-3,3 (m, 4H),
3,35-3,55 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 4H),
7,15 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 4H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 460; t.t. 206
 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 78

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-thien-2-yl-
propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.
V posledním stupni se získá 600 mg, 77% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,6-1,8 (m, 2H), 1,85-2,1 (m, 4H), 2,3 (m, 1H),
2,8 (t, 2H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (m, 1H),
6,9-7,05 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (m, 3H);
3,35-3,55 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 4H),
7,15 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 4H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 474; t.t. 138 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 79

1-[3-(benzothiazol-2-yloxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-
-dithien-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
V posledním stupni se získá 23 mg, 21% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,65-2,1 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 1H),
3,25-3,5 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,0
(t, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,7 (d,
1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 541.

Příklad 80

30.08.02

1-(3-benzyloxypropyl)-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-yl-acetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 7H), 3,5 (t, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,9 (s, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 498.

Příklad 81

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[6-(4-fenylbutoxy)-hexyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 560 mg, 60% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,2-1,75 (m, 16H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,3-3,75 (m, 11H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 6,0 (bs, OH), 6,95 (m, 2H), 7,15-7,3 (m, 9H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 582.

Příklad 82

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(4-fenoxybutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 240 mg, 30% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6/CDCl_3): δ 1,8-1,95 (m, 6H), 2,1 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 6H), 4,0 (t, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,7 (s, OH), 6,9 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 5H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 498; t.t. 161 °C.

Příklad 83

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-

30.08.02

-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.
V posledním stupni se získá 380 mg, 50% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,85 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 3,6-4,1
(m, 7H), 4,35 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 6,0 (bs, OH), 6,9 (m,
4H), 7,0 (t, 1H), 7,1 (dd, 2H), 7,2 (dd, 2H), 7,3 (t, 2H);
MS $[\text{M-Br}]^+$: 470; t.t. 48 °C.

Příklad 84

1-(2-benzyloxyethyl)-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-yl-
acetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
V posledním stupni se získá 17 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,65-2,0 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,2-3,55 (m, 7H),
3,85 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (t, 2H), 7,15 (t,
2H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,5 (m, 3H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 484.

Příklad 85

3(S)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.
V posledním stupni se získá 680 mg, 54% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6 /CDCl $_3$): δ 1,85-2,3 (m, 6H), 2,5 (m, 1H), 3,3 (m, 1H),
3,4 (d, 1H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,05 (t, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,25
(m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,2 (d, 1H),
7,3 (m, 4H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 484; t.t. 230 °C.

Příklad 86

4-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -a-.
 V posledním stupni se získá 290 mg, 60% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 2,15 (m, 2H), 2,35 (m, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,65
 (m, 6H), 4,05 (t, 2H), 6,9-7,05 (m, 5H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (m,
 3H), 7,55 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 484; t.t. 168 °C.

Příklad 87

4-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-fenethyl-
 -1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -f- a -a-.
 V posledním stupni se získá 260 mg, 57% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 2,35 (m, 6H), 3,0 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,75 (m,
 6H), 7,0 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,55 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$:
 454; t.t. 195 °C.

Příklad 88

1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(2,2-dithien-2-ylpropionyloxy)-
 -1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.
 V posledním stupni se získá 390 mg, 92% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,65-2,20 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,30 (bs, 1H),
 3,10 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 6H), 3,95-4,10 (m, 3H), 5,20 (m,
 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H),
 7,50 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 482; t.t. 170 °C.

Příklad 89

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-
 -1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

30.08.00

V posledním stupni se získá 300 mg, 76% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,6 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,8–2,0 (m, 2H), 2,0–2,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,3–3,6 (m, 6H), 3,9 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 5,2 (m, 1H), 6,75 (s, OH), 6,95 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,4–7,5 (m, 4H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 484; t.t. 219 °C.

Příklad 90

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithienyl-3-ylacetoxy)-1-(3-thien-2-yl-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 300 mg, 77% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,5–1,6 (m, 1H), 1,6–1,75 (m, 1H), 1,8–2,1 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 3,05–3,5 (m, 7H), 3,8–3,95 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,75 (s, OH), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,35–7,55 (m, 5H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 474; t.t. 192 °C.

Příklad 91

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 63 mg, 48% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,5–1,7 (m, 1H), 1,7–1,85 (m, 1H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,9–3,1 (m, 2H), 3,15–3,6 (m, 7H), 3,9–4,0 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,8 (s, OH), 7,1 (m, 2H), 7,25–7,35 (m, 5H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 454.

Příklad 92

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(3-fenylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
 V posledním stupni se získá 75 mg, 55% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,5-2,0 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 2H),
 3,05-3,6 (m, 8H), 3,8-3,9 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,75 (s, OH),
 7,1 (d, 2H), 7,2-7,35 (m, 5H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 2H); MS
 $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 468.

Příklad 93

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(4-fenylbutyl)-
 -1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
 V posledním stupni se získá 68 mg, 48% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,5-1,8 (m, 6H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,25 (m, 1H),
 2,6 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,15-3,45 (m, 6H), 3,85 (m, 1H),
 5,15 (m, 1H), 6,75 (s, OH), 7,1 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (m,
 3H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 482.

Příklad 94

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(2-thien-2-yl-
 ethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
 V posledním stupni se získá 65 mg, 49% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,5-1,65 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,85-2,05
 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,1-3,6 (m, 9H), 3,95 (m, 1H), 5,2 (m,
 1H), 6,75 (s, OH), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,45 (m, 3H),
 7,5 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 460.

Příklad 95

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(4-fenoxybutyl)-
 -1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.00

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 63 mg, 43% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,5-2,0 (m, 8H), 2,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 6,75 (s, OH), 6,95 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,5 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 498.

Příklad 96

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 72 mg, 52% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,55-1,65 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,2-3,6 (m, 5H), 3,7 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 6,75 (s, OH), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 470.

Příklad 97

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 79 mg, 54% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,55-1,65 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 1H), 1,85-2,0 (m, 2H), 2,05-2,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 6H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,2 (m, 1H), 6,75 (s, OH), 6,95 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 502.

Příklad 98

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(3-fenylallyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 24 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,8-2,05 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,75 (s, OH), 6,85 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,55 (m, 4H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 502.

Příklad 99

1-(3-fenylallyl)-3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 400 mg, 93% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,35-1,50 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,20-3,50 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,0 (dd, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,80-6,90 (d, 1H), 6,85 (s, OH), 7,20-7,50 (m, 7H), 7,60 (m, 4H), 7,80 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 452; t.t. 146 °C.

Příklad 100

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 690 mg, 83% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,47 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,1 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,4 (m, 5H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 6,97 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,85 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 470; t.t. 108 °C.

Příklad 101

30.08.02

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 170 mg, 74% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,45 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,1 (m,
1H), 2,9 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 5H), 3,85 (m, 1H),
5,05 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,45 (t,
2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$:
440; t.t. 118 °C.

Příklad 102

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(2-fenoxyethyl)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 460 mg, 96% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,42 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H),
2,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,25-3,60 (m, 4H), 3,65 (m, 2H),
3,95 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,85 (s, 1H, OH),
6,97 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,20-7,45 (m, 6H), 7,55-7,60 (t,
2H), 7,80 (d, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 456; t.t. 140 °C.

Příklad 103

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(4-oxo-4-fenyl-
butyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 15 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,45 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 4H),
2,1 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,25-3,4 (m, 4H),
3,85 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 7,35 (t, 2H), 7,45
(t, 2H), 7,55-7,7 (m, 5H), 7,85 (d, 2H), 8,0 (d, 2H);

30.08.02

MS $[M-CF_3COO]^+$: 482.

Příklad 104

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karboxyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; chlorid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 440 mg, 94% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,7-1,95 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,2-3,4 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 6,95 (m, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 2H); MS $[M-Br]^+$: 488.

Příklad 105

1-[3-(2,4-difluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karboxyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 14 mg, 13% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,6-1,9 (m, 3H), 2,1 (m, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,2-3,4 (m, 5H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,4 (m, 4H), 7,45 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 2H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 506.

Příklad 106

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karboxyloxy)-1-(3-fenylamino-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 14 mg, 15% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 2,05 (m,

30.08.02

1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 3H), 3,2-3,4 (m, 6H), 3,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,6 (t, NH), 6,55 (m, 3H), 6,85 (s, OH), 7,1 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,55 (dd, 2H), 7,8 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 469.

Příklad 107

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-[3-(4-hydroxy-fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 15 mg, 15% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,25-3,4 (m, 5H), 3,8-3,9 (m, 3H), 5,0 (m, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,85 (s, OH), 7,35 (t, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 9,0 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 486.

Příklad 108

1-(2-benzyloxyethyl)-3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 470 mg, 96% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,15-3,5 (m, 6H), 3,75 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 7,3-7,5 (m, 9H), 7,55 (m, 2H), 7,8 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 470; t.t. 86 °C.

Příklad 109

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-thienyl-2-yl-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 180 mg, 70% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,37 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,15-3,40 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,85 (s, 1H, OH), 6,95-7,0 (m, 2H), 7,25-7,50 (m, 5H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,85 (d, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 460; t.t. 140 °C.

Příklad 110

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 80 mg, 40% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,35 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7-1,90 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 7,20-7,50 (m, 9H), 7,55 (dd, 2H), 7,85 (s, OH); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 454.

Příklad 111

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(4-fenylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 74 mg, 35% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,35 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 5H), 1,7-1,90 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,15-3,45 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 7,20 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,45-7,5 (m, 2H), 7,55-7,6 (dd, 2H), 7,85 (d, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 468.

Příklad 112

30.08.02

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(2-thienyl-2-ylethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 79 mg, 39% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,8-1,95 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,1-3,25 (m, 4H), 3,15-3,45 (m, 5H), 3,85 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 7,0 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,45-7,5 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 446.

Příklad 113

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(4-fenoxy-butyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 72 mg, 33% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,55-1,9 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,15-3,5 (m, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,85 (s, OH), 6,95 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,4-7,45 (m, 2H), 7,6 (dd, 2H), 7,85 (d, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 484.

Příklad 114

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenyl-allyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 200 mg, 76% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,54 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 4,05 (dd, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,26-7,46 (m, 7H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,70-7,72 (m, 1H),

30.08.02

7,87-7,90 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 450; t.t. 234 °C.

Příklad 115

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-ethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá výtěžek 210 mg. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 1H), 1,60-2,0 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 3H), 7,27-7,46 (m, 6H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,87-7,90 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 454; t.t. 202 °C.

Příklad 116

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 210 mg, 61% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 1H), 1,60-2,0 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,0-2,20 (m, 3H), 3,0-3,10 (m, 1H), 3,25-3,53 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 3H), 7,30-7,48 (m, 6H), 7,65-7,92 (m, 4H); MS [M-Br]⁺: 468; t.t. 204 °C.

Příklad 117

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 18 mg, 19% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 1H), 1,65-1,95 (m, 3H), 1,75 (s, 3H),

30.08.02

2,15 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,25-3,55 (m, 5H), 3,85 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,25-7,55 (m, 9H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 438.

Příklad 118

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(4-oxo-4-fenylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
V posledním stupni se získá 19 mg, 19% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 1H), 1,65-2,05 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,1-3,5 (m, 8H), 3,85 (m, 1H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,55 (t, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 8,0 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 480.

Příklad 119

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
V posledním stupni se získá 23 mg, 23% výtěžek. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 1H), 1,65-1,95 (m, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,25-3,5 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,9 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 486.

Příklad 120

1-[3-(2,4-difluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
V posledním stupni se získá 20 mg, 19% výtěžek. ¹H-NMR

30.08.02

(DMSO- d_6): δ 1,55 (m, 1H), 1,65–1,95 (m, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,05–2,2 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,25–3,55 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,1 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,2–7,5 (m, 6H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,9 (d, 2H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 504.

Příklad 121

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylamino-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 19 mg, 19% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,55 (m, 1H), 1,65–1,95 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,15–3,45 (m, 6H), 3,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,65 (t, NH), 6,6 (m, 3H), 7,1 (t, 2H), 7,35–7,55 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,9 (d, 2H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 467.

Příklad 122

1-[3-(4-hydroxyfenoxy)propyl]-3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 22 mg, 22% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,55 (m, 1H), 1,65–1,9 (m, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,0–2,15 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,25–3,5 (m, 6H), 3,8–3,95 (m, 3H), 5,0 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,35–7,45 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 9,0 (s, OH); MS $[M-CF_3COO]^+$: 484.

Příklad 123

1-(2-benzyloxyethyl)-3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
 V posledním stupni se získá 17 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,55 (m, 1H), 1,65-1,95 (m, 4H), 1,75 (s, 3H),
 2,15 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,3-3,55 (m, 6H), 3,8-3,95 (m,
 3H), 4,5 (s, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 9H), 7,6-7,7 (m,
 2H), 7,9 (d, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 468.

Příklad 124

3(R)-(9,10-dihydroanthracen-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-
 -1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
 V posledním stupni se získá 420 mg, 89% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,55 (m, 1H), 1,65-1,95 (m, 3H), 2,15 (m, 1H),
 2,95 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,25-3,60 (m, 6H), 3,85 (m,
 1H), 3,95-4,15 (dd, 2H, $J_1=1,8$ Hz, $J_2=4,2$ Hz), 5,02 (m, 1H),
 5,25 (s, 1H), 7,25-7,43 (m, 11H), 7,48-7,55 (m, 2H);
 MS $[\text{M-Br}]^+$: 438; t.t. 216 °C.

Příklad 125

3(R)-(9,10-dihydroanthracen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-
 -1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
 V posledním stupni se získá 450 mg, 82% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,56 (m, 1H), 1,65-1,95 (m, 3H), 2,05-2,15 (m,
 3H), 3,10 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 6H), 3,80 (m, 1H), 3,94-4,14
 (m, 4H), 5,0 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,94-7,0 (m, 3H),
 7,25-7,35 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H);
 MS $[\text{M-Br}]^+$: 468; t.t. 157 °C.

Příklad 126

1-(4-fenylbutyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-

30.08.02

-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
V posledním stupni se získá 83 mg, 21% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,50-2,0 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,65 (m, 2H),
3,05-3,65 (m, 7H), 3,80 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,30 (s, 1H),
7,10-7,45 (m, 11H), 7,45-7,60 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 468; t.t.
95 °C.

Příklad 127

1-(2-fenoxyethyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
V posledním stupni se získá 300 mg, 73% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,70-2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 3,20-3,80 (m,
7H), 4,0 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,30 (s, 1H),
7,0-7,10 (m, 7H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,45-7,55 (m, 2H);
MS $[\text{M-Br}]^+$: 456; t.t. 200 °C.

Příklad 128

1-(2-fenoxypropyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
V posledním stupni se získá 350 mg, 83% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): δ 1,70-2,0 (m, 4H), 2,0-2,25 (m, 3H), 3,15-3,65 (m,
7H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,30
(s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,10-7,25 (m, 4H), 7,25-7,40 (m,
4H), 7,40-7,60 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 470; t.t. 184 °C.

Příklad 129

1-fenethyl-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-

30.08.02

-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.

V posledním stupni se získá 100 mg, 44% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,0 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,9-3,05 (m, 2H), 3,15-3,6 (m, 7H), 3,85 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 7,15-7,55 (m, 13H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 440.

Příklad 130

1-(4-oxo-4-fenylbutyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -b-.

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,05 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 3,1-3,55 (m, 9H), 3,8 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,35 (t, 2H), 7,45-7,6 (m, 4H), 7,7 (d, 1H), 8,0 (d, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 482.

Příklad 131

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -b-.

V posledním stupni se získá 18 mg, 18% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7-2,1 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,4 (t, 2H), 7,5 (dd, 1H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 488.

Příklad 132

1-[3-(2,4-difluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9[H]-xanthen-9-
-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -b-.

V posledním stupni se získá 14 mg, 14% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-1,95 (m, 4H), 2,05-2,2 (m, 3H), 3,1-3,55 (m, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,1-7,55 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 506.

Příklad 133

1-(3-fenylaminopropyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -b-.

V posledním stupni se získá 17 mg, 17% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65-2,0 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 3,0-3,5 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 6,65 (t, NH), 6,55 (m, 3H), 7,05-7,3 (m, 6H), 7,35-7,55 (m, 4H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 469.

Příklad 134

1-[3-(4-hydroxyfenoxy)propyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -b-.

V posledním stupni se získá 21 mg, 20% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,7-2,1 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,7-3,95 (m, 3H), 5,0 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,35-7,55 (m, 4H), 9,0 (s, OH); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 486.

Příklad 135

1-(2-benzyloxyethyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -b-.

30.08.00

V posledním stupni se získá 16 mg, 16% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,65–1,95 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 3,1–3,9 (m, 10H), 4,5 (s, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,3–7,5 (m, 7H), 7,55 (t, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 470.

Příklad 136

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 340 mg, 71% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,30 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,70–1,95 (m, 2H), 1,95–2,10 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,2–3,5 (m, 5H), 3,80 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,90–7,0 (m, 3H), 7,20–7,35 (m, 7H), 7,40–7,46 (m, 2H), 7,65–7,70 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 486; t.t. 219 °C.

Příklad 137

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá 290 mg, 64% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,32 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,70–1,95 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,75–2,90 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,30–3,50 (m, 5H), 3,82 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,20–7,40 (m, 10H), 7,40–7,50 (m, 2H), 7,65–7,70 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 456; t.t. 221 °C.

Příklad 138

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-thien-2-yl-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

30.08.02

V posledním stupni se získá 310 mg, 97% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,30 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,70–1,90 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,75–2,85 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,25–3,40 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,14–7,26 (m, 5H), 7,36–7,45 (m, 3H), 7,63–7,67 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 476; t.t. 111 °C.

Příklad 139

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 85 mg, 41% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,30 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,70–1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,5–2,6 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,05–3,75 (m, 7H), 5,05 (m, 1H), 7,1–7,45 (m, 12H), 7,65–7,70 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 470.

Příklad 140

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(4-fenylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 84 mg, 38% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,30 (m, 1H), 1,4–1,85 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 2,5–2,6 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,05–3,4 (m, 6H), 3,7 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,15–7,35 (m, 10H), 7,4 (m, 1H), 7,65 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 484.

Příklad 141

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(2-thien-2-yl-ethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
 V posledním stupni se získá 81 mg, 39% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,30 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,05
 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,3-3,6
 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 7,15-7,3
 (m, 5H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 462.

Příklad 142

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(4-fenoxy-
 butyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
 V posledním stupni se získá 83 mg, 37% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,3 (m, 1H), 1,5-1,9 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 2,6
 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,1-3,45 (m, 7H), 3,75 (m, 1H), 4,0 (m,
 2H), 5,05 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 3H), 7,15-7,45 (m, 9H), 7,65
 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 500.

Příklad 143

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(2-fenoxy-
 ethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.
 V posledním stupni se získá 102 mg, 48% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$
 (DMSO-d_6): δ 1,3 (m, 1H), 1,55-1,95 (m, 3H), 2,05 (m, 1H),
 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,35-3,65 (m, 5H), 3,9 (m, 1H), 4,35
 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2 (m,
 4H), 7,3-7,45 (m, 4H), 7,6 (t, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 472.

Příklad 144

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-
 -9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

30.08.02

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 99 mg, 44% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,3 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 5H), 3,95 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,45 (t, 2H), 7,65 (t, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 504.

Příklad 145

3(R)-(9-hydroxy-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylallyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 25 mg, 12% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,25-1,30 (m, 1H), 1,55-1,95 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,75-3,8 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,2 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,05-7,50 (m, 8H), 7,60 (m, 4H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 468.

Příklad 146

3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -a-.

V posledním stupni se získá výtěžek 110 mg. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 3H), 1,8 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,25-3,5 (m, 5H), 3,85 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 3H), 7,15-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 484; t.t. 195 °C.

Příklad 147

3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-

30.08.02

-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 19 mg, 20% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,8-1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,8-2,95 (m, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,3-3,5 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,25-7,4 (m, 7H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 454.

Příklad 148

3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 24 mg, 24% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,8-1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,4-3,65 (m, 5H), 3,85 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,25-7,45 (m, 6H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 470.

Příklad 149

3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(4-oxo-4-fenylbutyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 19 mg, 19% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 7H), 2,15 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 4H), 3,3-3,5 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,35 (t, 2H), 7,45-7,6 (m, 4H), 7,7 (t, 1H), 8,0 (d, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 496.

30.08.02

Příklad 150

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 25 mg, 24% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 1,95-2,1 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,25-3,5 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,15 (m, 6H), 7,35 (t, 2H), 7,5 (dd, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 502.

Příklad 151

1-[3-(2,4-difluorfenoxy)propyl]-3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,0-2,15 (m, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,1-7,4 (m, 8H), 7,5 (dd, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 520.

Příklad 152

3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylamino-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 16 mg, 15% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,35 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 3H), 3,1-3,4 (m, 6H), 3,75 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,6 (m, 1H), 6,55 (m, 3H), 7,05-7,15 (m, 6H), 7,3 (m, 2H), 7,45 (t, 2H);

30.08.02

MS $[M-CF_3COO]^+$: 483.

Příklad 153

1-[3-(4-hydroxyfenoxy)propyl]-3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 19 mg, 18% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 2,75-2,05 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,25-3,5 (m, 5H), 3,8-3,95 (m, 3H), 5,05 (m, 1H), 6,65-6,8 (m, 4H), 7,2 (m, 4H), 7,35 (t, 2H), 7,5 (m, 2H), 9,0 (s, OH); MS $[M-CF_3COO]^+$: 500.

Příklad 154

1-(2-benzyloxyethyl)-3(R)-(9-methyl-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

Titulní sloučenina se připraví způsoby -c- a -b-.

V posledním stupni se získá 14 mg, 14% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 6H), 3,75-3,95 (m, 3H), 3,2-3,5 (m, 6H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,5 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,3-7,5 (m, 9H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 484.

Příklad 155

1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(9[H]-thioxanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.

V posledním stupni se získá 323 mg, 50% výtěžek. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,35 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,70-1,95 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 3H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,25-3,50

30.08.02

(m, 5H), 3,80 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,94-7,0 (m, 3H), 7,22-7,41 (m, 6H), 7,45-7,64 (m, 4H); MS [M-Br]⁺: 486; t.t. 157 °C.

Příklad 156

1-(3-fenylallyl)-3(R)-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-5-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
V posledním stupni se získá 250 mg, 94% výtěžek. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,50-1,60 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,90-3,20 (m, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,60-3,90 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,35-4,60 (dvojitý dd, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,90-7,0 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 11H); MS [M-Br]⁺: 464; t.t. 132 °C.

Příklad 157

1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-5-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
V posledním stupni se získá 290 mg, 94% výtěžek. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,45-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,80-2,0 (m, 2H), 2,0-2,20 (m, 3H), 2,80-3,0 (m, 3H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,30-3,45 (d, 1H), 3,45-3,80 (m, 5H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,80-6,90 (d, 2H), 6,90-7,0 (t, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H), 7,40 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 482; t.t. 182 °C.

Příklad 158

3(R)-(5[H]-dibenzo[a,d]-cyklohepten-5-karbonyloxy)-1-

30.08.02

-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
V posledním stupni se získá 180 mg, 56% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,2 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,25-3,45 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,9 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,9-7,1 (m, 5H), 7,3-7,5 (m, 9H), 7,55 (d, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 480; t.t. 111 °C.

Příklad 159

3(R)-(5[H]-dibenzo[a,d]-cyklohepten-5-karbonyloxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

Titulní sloučenina se připraví způsoby -d- a -a-.
V posledním stupni se získá 210 mg, 68% výtěžek. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,2 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,85-3,1 (m, 4H), 3,3-3,5 (m, 5H), 3,85 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25-7,5 (m, 11H), 7,55 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 450; t.t. 248 °C.

Příklady 160 až 164 jsou příklady farmaceutických kompozic podle vynálezu a způsobů jejich přípravy.

Příklad 160

Příprava farmaceutické kompozice: tablety

Složení:

sloučenina podle vynálezu	5,0 mg
laktosa	113,6 mg
mikrokrystalická celulosa	28,4 mg
anhydrid kyseliny křemičité, lehký	1,5 mg

30.08.00

magnesium-stearát

1,5 mg

V mísícím zařízení se smísí 15 g sloučeniny podle vynálezu s 340,8 g laktosy a 85,2 g mikrokrystalické celulosy. Získaná směs se pak zpracuje zhuťňovacím bubnovým zařízením na produkt vločkovitého vzhledu. Získaný produkt vločkovitého vzhledu se pak upráškuje v kladivovém mlýnu a upráškováný produkt se proseje přes síto 20 mesh (částice 0,833 mm). K prosetému materiálu se přidá 4,5 g lehkého anhydridu kyseliny křemičité a 4,5 g magnesium-stearátu a promísí se. Smísený produkt se zpracuje v tvarovacím zařízení na tablety opatřené lisovnicí/lisovníkem o průměru 7,5 mm na celkem 3000 tablet, kde jedna tableta má hmotnost 150 mg.

Příklad 161

Příprava farmaceutické kompozice: potahované tablety

Složení:

sloučenina podle vynálezu	5,0 mg
laktosa	95,2 mg
kukuřičný škrob	40,8 mg
polyvinylpyrrolidon K25	7,5 mg
magnesium-stearát	1,5 mg
hydroxypropylcelulosa	2,3 mg
polyethylenglykol 6000	0,4 mg
oxid titaničitý	1,1 mg
talek přečištěný	0,7 mg

V granulačním zařízení ve fluidní vrstvě se smísí 15 g sloučeniny podle vynálezu s 285,6 g laktosy a 122,4 g kukuřičného škrobu. Samostatně se připraví rozpuštěním 22,5 g polyvinylpyrrolidonu ve 127,5 g vody roztok pojiva. Na výše

30.08.02

uvedenou směs v granulátoru ve fluidní vrstvě se pak postříkem nanese roztok pojiva a připraví se granulát. Ke granulátu se pak přidá 4,5 g magnesium-stearátu a promísí se. Získaná směs se pak zpracuje na tabletovačce opatřené lisovnicí/lisovníkem průměru 6,5 mm pro bikonkávní systém na 3000 tablet o hmotnosti jedné tablety 154,5 mg.

Samostatně se suspendováním 6,9 g hydroxypropylmethylcelulosy 2910, 1,2 g polyethylenglykolu 6000, 3,3 g oxidu titaničitého a 2,1 g přečištěného talku v 72,6 g vody připraví roztok potahového prostředku. V zařízení "High Coated" se na 3000 tablet připravených výše uvedeným způsobem nanese filmový potah a získají se tak tablety o hmotnosti 154,5 mg.

Příklad 162

Příprava farmaceutické kompozice: tekutý inhalační přípravek

Složení:

sloučenina podle vynálezu	400 µg
fyziologický solný roztok	1 ml

40 mg sloučeniny podle vynálezu se rozpustí v 90 ml fyziologického solného roztoku, pak se objem doplní stejným fyziologickým solným roztokem na 100 ml, roztok se rozplní do ampulí pro objem 1 ml po 1 ml a sterilizací při 115 °C po 30 minut se získá konečný produkt, tekutý inhalační přípravek.

Příklad 163

Příprava farmaceutické kompozice: práškový inhalační přípravek

Složení:

30.08.02

sloučenina podle vynálezu	200 µg
laktosa	4000 µg

20 g sloučeniny podle vynálezu se smísí s 400 g laktosy na homogení směs a 200 mg směsi se vnese soupravy určené k aplikaci práškových prostředků inhalací.

Příklad 164

Příprava farmaceutické kompozice: aerosolový inhalační přípravek

Složení:

sloučenina podle vynálezu	200 µg
dehydratovaný (absolutní)	
ethylalkohol USP	8400 µg
1,1,1,2-tetrafluorethan (HFC-134A)	46810 µg

Rozpuštěním 0,0480 g sloučeniny podle vynálezu v 2,0160 g ethylalkoholu se připraví se koncentrát účinné složky. Koncentrát se převede do vhodného plnicího zařízení. Pak se koncentrát účinné složky rozplní do nádobek pro aerosol, prostor v horní části nádoby se propláchne dusíkem nebo plynným HFC-134 (prostředky k proplachování by neměly obsahovat více než 1 ppm ($\mu\text{l/l}$) kyslíku a nádobka se uzavře ventilem. Pak se do uzavřené nádoby vnese 11,2344 g hnacího plynu HFC-134A.



JUDr. Petr Kalenský
advokát

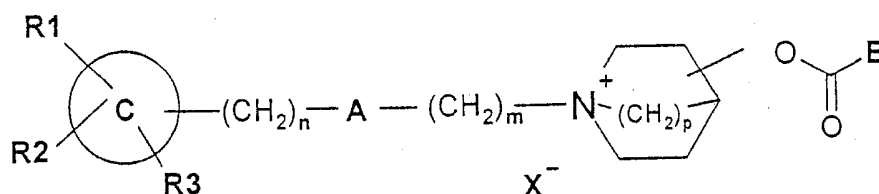
SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VSETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

30.08.02

Pr 2002-127

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



(I)

kde

© znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenylový kruh, heteroaromatické skupiny o 4 a 9 atomech uhlíku obsahující jeden nebo více heteroatomů, naftyl nebo 5,6,7,8-tetrahydronaftyl a bifenyl;

R¹, R² a R³ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy, fenyl, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ a -CF₃, nebo přímou nebo rozvětvenou nižší alkylovou skupinu která může být případně substituovaná například hydroxylovou nebo alkoxylovou skupinou, kde R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamenají atom vodíku, nižší alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nebo společně tvoří alicyklický kruh; nebo R¹ a R² společně tvoří aromatický, alicyklický nebo heterocyklický kruh;

n znamená celé číslo 0 až 4;

A znamená skupinu -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-,

30.08.02

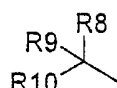
-CO-, -O-, -S-, -S(O)-, SO₂ nebo -NR⁶-, kde R⁶ a R⁷ každý nezávisle znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nebo R⁶ a R⁷ společně tvoří alicyklický kruh;

m znamená celé číslo 0 až 8; s výhradou, že když m=0, A neznámá -CH₂-;

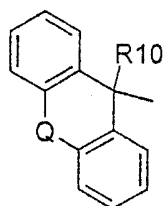
p znamená celé číslo 1 až 2 a substituce v azoniabicyklickém kruhu může být v poloze 2-, 3- nebo 4-, zahrnujících všechny možné konfigurace na asymetrických uhlících;

B znamená skupinu obecného vzorce (i) nebo (ii):

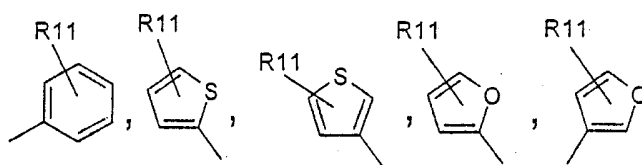
i)



ii)



kde R¹⁰ znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo methylovou skupinu; a R⁸ a R⁹ každý nezávisle znamená



kde R¹¹ znamená vodík nebo halogen, nebo nižší alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem a Q znamená jednoduchou vazbu, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂- nebo -CH=CH-; a

30.08.02

X znamená farmaceuticky přijatelný anion mono- nebo polyvalentní kyseliny.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde všechny alkylové skupiny přítomné jako R¹ až R⁷ nebo R¹¹ jsou skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde p znamená 2.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde © znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, bifenyl, naftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl, benzo[1,3]dioxolyl, imidazolyl nebo benzothiazolyl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyrrolyl a thienyl.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde R¹, R² a R³ každý nezávisle znamená atom vodíku nebo halogenu, nebo skupinu ze skupiny zahrnující hydroxy, methyl, terc-butyl, -CH₂OH, 3-hydroxypropyl, -OMe, -NMe₂, -NHCOMe, -CONH₂, -CN, -NO₂, -COOMe a -CF₃.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde R¹, R² a R³ každý nezávisle znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo hydroxylovou skupinu.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde atom halogenu znamená atom fluoru.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde A znamená skupinu ze skupiny zahrnující -CH₂-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NMe-, -O- nebo -S-; n znamená 0 nebo 1; a m znamená

30.08.02

celé číslo 1 až 6.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde A znamená skupinu ze skupiny zahrnující $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{O}-$ a m znamená 1, 2 nebo 3.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde azoniabicyklo-skupina je substituovaná na atomu dusíku skupinou ze skupiny zahrnující 3-fenoxypropyl, 2-fenoxyethyl, 3-fenylallyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 3-(2-hydroxyfenoxy)propyl, 3-(4-fluorfenoxy)propyl, 2-benzyloxyethyl, 3-pyrrol-1-ylpropyl, 2-thien-2-ylethyl a 3-thien-2-ylpropyl.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde B znamená skupinu obecného vzorce (i) a R^8 a R^9 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, a 3-furyl a R^{11} znamená atom vodíku.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, kde B znamená skupinu obecného vzorce (ii) a Q znamená jednoduchou vazbu skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo atom kyslíku.

14. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde X znamená bromidový, chloridový nebo trifluoracetátový anion.

15. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde azoniabicyklo-skupina je substituovaná v poloze 3-.

16. Sloučenina podle nároku 15, kde substituent v poloze 3- má konfiguraci (R).

30.08.02

17. Sloučenina podle nároku 16, kde ve skupině obecného vzorce (i) má substituent R^8 jiný význam než R^9 , a asymetrický uhlík, ke kterému jsou R^8 a R^9 připojené má konfiguraci (R).

18. Sloučenina podle nároku 16, kde ve skupině obecného vzorce (i) má substituent R^8 jiný význam než R^9 , a asymetrický uhlík, ke kterému jsou R^8 a R^9 připojené má konfiguraci (S).

19. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, která je v jedné isomerní formě.

20. Sloučenina podle nároku 1 kterou je:

3(R)-difenylacetoxy-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo-[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-difenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2,2-difenylpropionyloxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2-fenyl-2-thien-2-yl-acetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenylallyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(2-fenoxyethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-furan-2-yl-2-hydroxy-2-fenylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(4-fenyl-

30.08.02

butyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-fenoxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; chlorid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-[3-(2-hydroxy-fenoxy)propyl]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-pyrrol-1-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(2-thien-2-ylethyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

1-(2-benzyloxyethyl)-3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; trifluoracetát

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-3-ylacetoxy)-1-(3-fenoxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

1-(3-fenylallyl)-3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenylallyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(9-methyl-9[H]-fluoren-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

1-(4-fenylbutyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

1-(2-fenoxyethyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

30.08.02

1-(3-fenoxypropyl)-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

1-fenethyl-3(R)-(9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-
propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

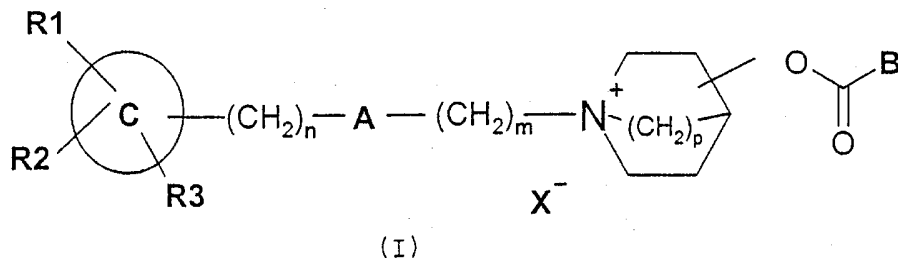
3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-fenethyl-
-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

3(R)-(9-hydroxy-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-thien-
-2-ylpropyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

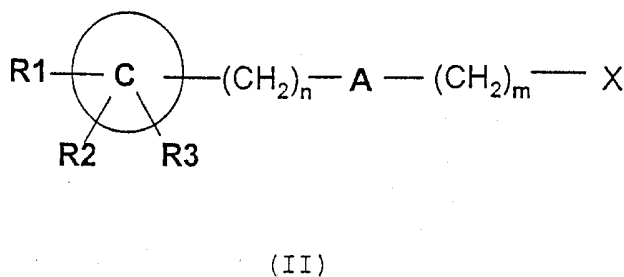
3(R)-(9-methyl-9[H]-xanthen-9-karbonyloxy)-1-(3-fenoxy-
propyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan; bromid

21. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků
v y z n a č u j í c í s e t í m , že její hodnota IC₅₀
pro muskarinové receptory M₃ (Hm3) je menší než 35 nM.

22. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I)

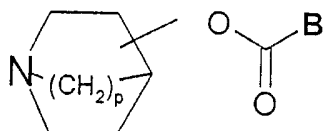


v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci
alkylačního prostředku obecného vzorce (II)



30.08.02

se sloučeninou obecného vzorce (III)

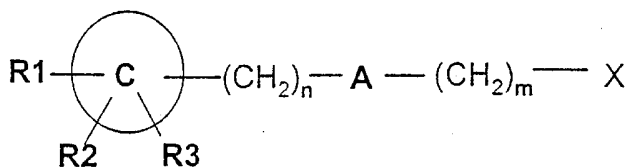


(III)

kde R^1 , R^2 , R^3 , $\odot$, A, X, B, n, m a p v každém ze vzorců (I), (II) a (III) mají význam uvedený výše pro některý z nároků 1 až 20.

23. Způsob podle nároku 22 v y z n a č u j í c í s e t í m , že výsledná reakční směs se přečistí extrakcí v tuhé fázi.

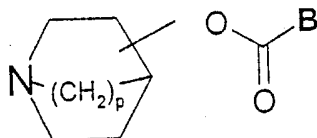
24. Sloučenina obecného vzorce (II)



(II)

kde R^1 , R^2 , R^3 , $\odot$, A, X, n, a m mají význam uvedený výše pro některý z nároků 1, 2, 4 až 11, 14 nebo 20.

24. Sloučenina obecného vzorce (III)



(III)

30.03.02

kde B a p mají význam uvedený výše pro některý z nároků 1 až 3, 12,13 nebo 15 až 20, která má konfiguraci (R)-.

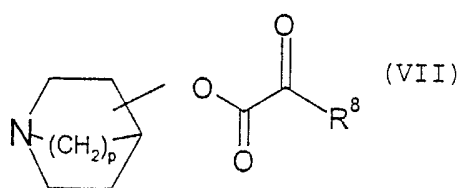
25. Sloučenina podle nároku 25, kterou je:

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl-ester kyseliny 9-methyl-9[H]-fluoren-9-karboxylové;

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl-ester kyseliny 9-methyl-9[H]-xanthen-9-karboxylové;

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl-ester kyseliny 2-hydroxy-2,2-difuran-2-yl-octové;

26. Sloučenina obecného vzorce (VII)



kde

p a R^8 mají význam uvedený v některém z nároků 1 až 3 nebo 12, která má konfiguraci (R).

27. Sloučenina podle nároku 26, kde R^8 znamená 2-thienylovou nebo 2-furylovou skupinu.

28. Sloučenina podle nároku 26 kterou je:

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl-ester kyseliny oxothien-2-yl-octové;

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3(R)-yl-ester kyseliny oxofuran-

30.08.02

-2-yl-octové;

29. Použití sloučeniny podle některého u nároků 24 až 28 ve způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 20.

30. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 21 smísenou s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

31. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 21, nebo farmaceutická kompozice podle nároku 30 pro použití ve způsobu léčení lidského nebo živočišného organismu.

32. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 21 nebo farmaceutické kompozice podle nároku 30 pro přípravu léčiva pro použití k léčení choroby respiračního, urinárního nebo gastrointestinálního systému.

33. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 21 nebo farmaceutické kompozice podle nároku 30 pro přípravu léčiva pro použití k léčení COPD, chronické bronchitidy a rhinitis.

34. Způsob léčení choroby respiračního, urinárního a/nebo gastrointestinálního systému v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 21 nebo farmaceutické kompozice podle nároku 30 člověku nebo jinému živočichovi kterého je potřebné léčit.



JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Háfkova 2
Česká republika