



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0012434-6 B1

(22) Data do Depósito: 07/07/2000

(45) Data de Concessão: 22/03/2016

(RPI 2359)



(54) Título: COMPOSTOS ÉSTERES DE QUINUCLIDINA ÚTEIS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES M3 MUSCARÍNICOS

(51) Int.Cl.: C07D 453/02; A61K 31/439; A61P 1/00; A61P 1/04; A61P 11/00; A61P 11/06; A61P 13/06

(30) Prioridade Unionista: 14/07/1999 ES P 9901580

(73) Titular(es): ALMIRALL, S.A.

(72) Inventor(es): DOLORS FERNANDEZ FORNER, MARIA PRAT QUIÑONES, MARIA ANTONIA BUIL ALBERO

"COMPOSTOS ÉSTERES DE QUINUCLIDINA ÚTEIS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES M3 MUSCARÍNICOS".

Esta invenção diz respeito a novos derivados de quinuclidina terapeuticamente úteis, a alguns processos para a sua preparação e a
5 composições farmacêuticas contendo-os.

As novas estruturas de acordo com a invenção são agentes antimuscarínicos com um efeito potente e de longa duração. Em particular, estes compostos apresentam alta afinidade quanto aos receptores M3 muscarínicos (Hm3).

10 De acordo com sua natureza como antagonistas de M3, os novos compostos são adequados para o tratamento das seguintes doenças: distúrbios respiratórios, tais como a doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite crônica, hiperreatividade brônquica, asma e rinite; doenças urológicas, tais como incontinência urinária, polaquinúria na
15 polaquinúria da neuripenia, bexiga neurogênica ou instável, cistospasmo e cistite crônica e distúrbios gastrointestinais, tais como a síndrome do intestino irritável, colite espástica, diverticulite e ulceração péptica.

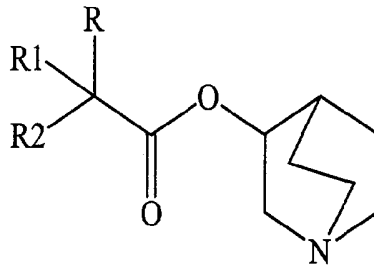
Os compostos reivindicados também são úteis para o tratamento das doenças respiratórias detalhadas acima em associação com
20 agonistas de β_2 , esteróides, medicamentos antialérgicos ou inibidores da fosfodiesterase IV.

Também espera-se que os compostos da presente invenção tenham propriedades anti-tussivas.

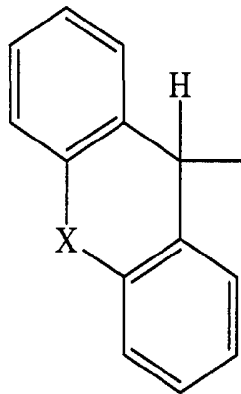
Dependendo da sua natureza, os novos compostos podem ser
25 adequados para o tratamento da bradicardia do sino induzida vagamente.

Os compostos com estruturas relacionadas foram descritos como agentes antiespasmódicos e anti-colinérgicos em diversas patentes.

Por exemplo, na patente FR 2012964 são descritos derivados de quinuclidinol da fórmula

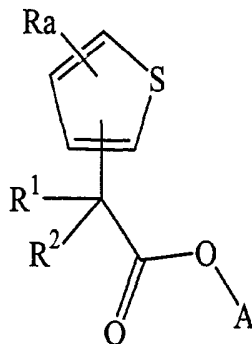


em que R é H, OH ou um grupo alquila que tem de 1 a 4 átomos de carbono; R₁ é um grupo fenila ou tienila e R₂ é um grupo ciclohexila, ciclopentila ou tienila, ou, quando R é H, R₁ e R₂ junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo tricíclico da fórmula:

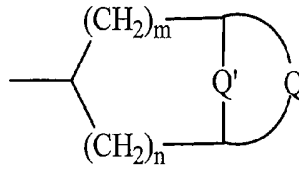


em que X é -O-, -S- ou -CH₂-, ou um sal de adição ácida ou de amônio quaternário destes.

A EP-418716 descreve ésteres de tienil carboxilato da fórmula

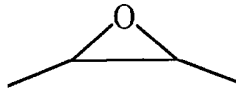


em que A é um grupo



m e $n = 1$ ou 2

Q é um grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,



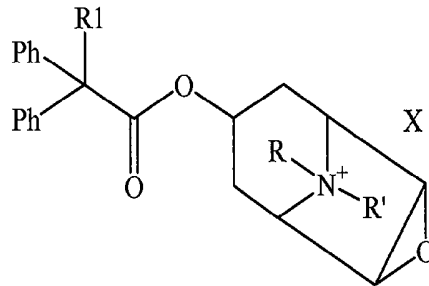
Q' é um grupo um $=\text{NR}$ ou NRR' ; R_1 é um grupo tienila,

5 fenila, furila, ciclopentila

ou ciclo-hexila, opcionalmente substituído; R_2 é H, OH, alcóxi

C_1-C_4 ou alquila C_1-C_4 e R_a é H, F, Cl, CH_3- ou $-\text{NR}$.

A US 5.654.314 descreve os compostos da fórmula:

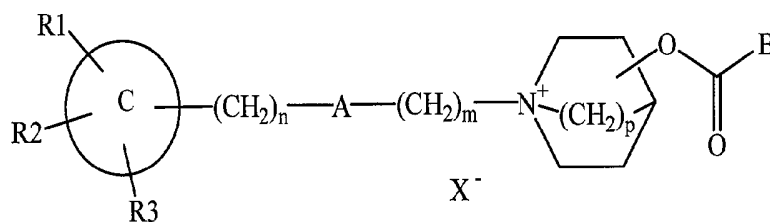


em que R é um grupo alquila C_{1-4} opcionalmente substituído

10 por halo- ou hidróxi; R é um grupo alquila C_{1-4} ; ou R e R' , juntos formam um grupo alquilenos C_{4-6} ; $X-$ é um ânion e R_1 é H, OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-4} .

A presente invenção fornece novos derivados de quinuclidina com atividade antagonista potente nos receptores M3 muscarínicos que têm a

15 estrutura química descrita na fórmula (I):



(I)

em que:

© é um grupo fenila, pirrolila, tienila, furila, bifenila, naftalenila, 5,6,7,8-tetraidronaftalenila, benzo[1,3]dioxolila, imidazolila ou benzotiazolila;

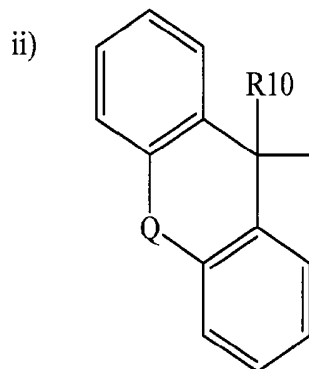
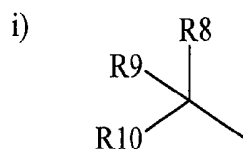
5 R^1 , R^2 e R^3 , cada um, independentemente representa um átomo de hidrogênio ou halógeno, ou um grupo fenila, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^5$, $-NHCOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^4$ ou $-CF_3$, ou um grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado que pode ser opcionalmente substituído por um
 10 átomo de hidrogênio, grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado, ou juntos formam um anel alicíclico C_{3-10} ; ou R^1 e R^2 juntos formam um anel aromático C_{6-14} , alicíclico C_{3-10} ou heterocíclico C_{3-10} ;

n é um número inteiro de 0 a 4;

A representa um grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7-$,
 15 $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ ou $-NR^6-$, em que R^6 e R^7 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado ou R^6 e R^7 juntos formam um anel alicíclico C_{3-10} ;

m é um número inteiro de 0 a 8; contanto que quando $m = 0$, A não seja $-CH_2-$; p é um número inteiro de 1 a 2 e a substituição no anel
 20 azoniabícíclico pode estar na posição 2, 3 ou 4 incluindo todas as configurações possíveis dos carbonos assimétricos;

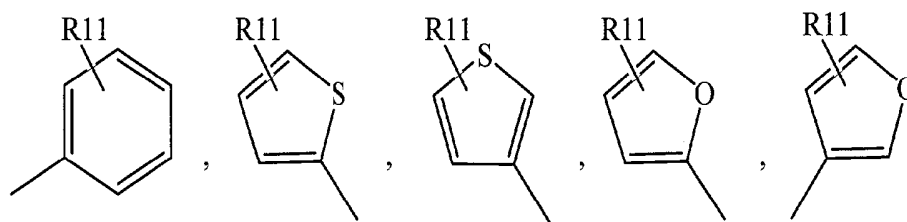
B representa um grupo da fórmula i) ou ii):



em que R^{10} representa um átomo de hidrogênio, um grupo

hidróxi ou metila; e

R^8 e R^9 cada um, independentemente, representa



em que R^{11} representa um átomo de hidrogênio ou halógeno, ou um grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado e Q representa uma ligação simples, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ ou $-CH=CH-$; e

X representa um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente.

Nos compostos de amônio quaternários da presente invenção representados pela fórmula (I) um equivalente de um ânion (X^-) está associado com a carga positiva do átomo N. X^- pode ser um ânion de vários ácidos minerais tais como, por exemplo, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, nitrato, fosfato e ácidos orgânicos tais como, por exemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartarato, malato, mandelato, metanossulfonato e p-toluenossulfonato. X^- é preferivelmente um ânion selecionado de cloreto, brometo, iodeto, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato ou succinato. Mais preferivelmente X^- é cloreto, brometo ou trifluoroacetato.

Os compostos da presente invenção representados pela fórmula (I) descrita acima, que podem ter um ou mais carbonos assimétricos, incluem todos os estereoisômeros possíveis. Os isômeros únicos ou misturas dos isômeros estão dentro do escopo da presente invenção.

Se qualquer um de R^1 a R^7 ou R^{11} representar um grupo alquila, é preferido que o dito grupo alquila contenha de 1 a 8, preferivelmente de 1 a 6 e mais preferivelmente de 1 a 4 átomos de

carbono. Em particular, é preferido que qualquer grupo alquila seja representado por uma metila, etila, propila, incluindo i-propila, butila incluindo uma n-butila, sec-butila e terc-butila.

Os anéis alicíclicos e heterocíclicos mencionados em relação à fórmula (I) compreendem preferivelmente de 3 a 10, preferivelmente de 5 a 7 membros. Os anéis aromáticos mencionados em relação à fórmula (I) acima contém preferivelmente de 6 a 14, preferivelmente 6 ou 10 membros.

Os compostos preferidos da fórmula (I) são aqueles em que © representa um grupo fenila, pirrolila ou tienila; R^1 , R^2 e R^3 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou halógeno, ou um grupo hidroxila, metila, terc-butila, $-CH_2OH$, 3-hidroxipropila, $-OMe$, $-NMe_2$, $-NHCOMe$, $-CONH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOMe$ ou $-CF_3$, em particular um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi ou um átomo halógeno, em que o átomo halógeno é preferivelmente flúor; $n = 0$ ou 1 ; m é um número inteiro de 1 a 6, particularmente 1, 2 ou 3; A representa um grupo $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CO-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-O-$ ou $-S-$ grupo, em particular um grupo $-CH_2-$, $-CH=CH-$ ou $-O-$. Também é preferido que $p = 2$ e o grupo substituinte $-OC-(O)B$ ligado ao azoniabicyclo[2,2,2]octano esteja na posição 3, preferivelmente tendo a configuração (R).

Outros compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que B é um grupo da fórmula i) ou ii) como definido acima em que, se B for um grupo da fórmula (i), R^8 e R^9 cada um, independentemente, representa um grupo fenila, 2-tienila, 3-tienila, 2-furila ou 3-furila, em que R^{11} é um átomo de hidrogênio; e, se B for um grupo da fórmula (ii), Q representa uma ligação simples, grupo $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$ ou $-S-$ grupo, em particular uma ligação simples, grupo $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-O-$, mais preferivelmente uma ligação única ou grupo $-O-$ e em qualquer caso R^{10} é um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi ou metila: e quando i)

ou ii) contém um centro de quiral, estes podem representar a configuração (R) ou (S).

Mais preferivelmente, o grupo -OC(O)B na fórmula (I) é difenilacetóxi, 2-hidróxi-2,2-bifenil-acetóxi, 2,2-difenilpropionilóxi, 2-
 5 hidróxi-2-fenila-2-tien-2-il-acetóxi, 2-furan-2-il-2-hidróxi-2-fenil-acetóxi, 2,2-ditien-2-ilacetóxi, 2-hidróxi-2,2-di-tien-2-ilacetóxi 2-hidróxi-2,2-di-tien-3-ilacetóxi, 9-hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi, 9-metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi, 9[H]-xanteno-9-carbonilóxi, 9-hidróxi-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi, 9-metil-9[H]-xanteno- 9-carbonilóxi, 2,2-bis(4-
 0 fluorofenil)-2-hidroxiacetóxi, 2-hidróxi-2,2-di-p-tolilacetóxi, 2,2-difuran-2-il-2-hidróxi acetóxi, 2,2-ditien-2-ilpropionilóxi, 9,10-diidro-antraceno-9-carbonilóxi, 9[H]-tioxanteno-9-carbonilóxi ou 5[H]-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-carbonilóxi. Os compostos especialmente preferidos são aqueles em que o grupo -OC(O)B na fórmula (Z) é difenilacetóxi, 2-
 15 hidróxi-2,2-difenil-acetóxi, 2,2-difenil-propionilóxi, 2-hidróxi-2-fenila-2-tien-2-il-acetóxi, 2-furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi, 2,2-ditien-2-ilacetóxi, 2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi, 2-hidróxi-2,2-di-tien-3-ilacetóxi, 9-hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi, 9-metila-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi, 9[H]-xanteno-9-carbonilóxi, 9-hidróxi-9[H]-xanteno-9-
 20 ccarbonilóxi ou 9-metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi.

Os compostos mais preferidos da fórmula (I) são aqueles em que o grupo azoniabicyclo é substituído no átomo de nitrogênio por um grupo 3-fenoxipropila, 2-fenoxietila, 3-fenilalila, fenetila, 4-fenilbutila, 3-fenilpropila, 3,[2-hidroxifenóxi]propila, 3-[4-fluorofenóxi]propila, 2-
 25 benziloxietila, 3-pirrol-1-ilpropila, 2-tien-2-iletila, 3-tien-2-ilpropila, 3-fenilaminopropila, 3-(metilfenilamino) propila, 3-fenilsulfanilpropila, 3-otoliloxipropila, 3-(2, 4, 6-trimetilfenóxi) propila, 3-(2-terc-butil-6-metilfenóxi) propila, 3-(bifenil-4-ilóxi) propila, 3-(5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ilóxi) propila, 3-(naftalen-2-ilóxi) propila, 3-(naftalen-1-ilóxi)

propila, 3-(2-clorofenóxi) propila, 3-(2,4-difluorofenóxi) propila, 3-(3-trifluorometil fenóxi) propila, 3-(3-cianofenóxi) propila, 3-(4-cianofenóxi) propila, 3-(3-metoxifenóxi) propila, 3-(4-metoxifenóxi) propila, 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilóxi) propila, 3-(2-carbamoilfenóxi) propila, 3-(3-dimetilaminofenóxi) propila, 3-(4-nitrofenóxi) propila, 3-(3-nitrofenóxi) propila, 3-(4-acetilaminofenóxi) propila, 3-(3-metoxicarbonilfenóxi) propila, 3-[4-(3-hidroxi-propil) fenóxi]propila, 3-(2-hidroxi-metilfenóxi) propila, 3-(3-hidroxi-metilfenóxi) propila, 3-(4-hidroxi-metilfenóxi) propila, 3-(2-hidróxi-fenóxi) propila, 3-(4-hidroxi-fenóxi) propila, 3-(3-hidroxi-fenóxi) propila, 4-oxo-4-tien-2-ilbutila, 3-(1-metila-[1H]imidazol-2-ilsulfanil) propila, 3-(benzotiazol-2-ilóxi) propila, 3-benziloxipropila, 6-(4-fenilbutóxi) hexila, 4-fenoxibutila, ou 2-benziloxietila. Os compostos especialmente preferidos são aqueles em que o grupo azoniabicyclo é substituído no átomo de nitrogênio por um grupo 3-fenoxipropila, 2-fenoxietila, 3-fenilalila, fenetila, 4-fenilbutila, 3-fenilpropila, 3-[2-hidróxi-fenóxi] propila, 3-[4fluorofenóxi] propila, 2-benziloxietila, 3-pirrol-1-ilpropila, 2-tien-2-iletila ou 3-tien-2-ilpropila.

Os seguintes compostos são pretendidos para ilustrar mas não para limitar o escopo da presente invenção.

20 3(R)-Difenilacetóxi-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

25 3(R)-(2,2-Difenilpropionilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2] octano; brometo

3(R)-(2-Hidróxi-2-fenila-2-tien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azônia-bicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(3-fenilalil)-1-azônia-bicyclo[2,2,2]octano; brometo

- 3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-
azônia-biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azônia-biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 5 3(R)-(2,2-Ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabiciclo[2,2,2] octano; brometo
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-di-tien-2-ilacetóxi)-1-fenetil-1-
azoniabiciclo[2,2,2] octano; brometo
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-di-tien-2-ilacetóxi)-1-(4-fenilbutil)-1-
10 azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azonia-
biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 1-[3-(4-Fluorofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-
1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; cloreto
- 15 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-7-[3-(2-hidroxifenóxi)propil]-
1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-pirrol-1-ilpropil)-1-
azônia-biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(2-tien-2-iletil)-1-
20 azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azônia
biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 1-(2-Benziloxietil)-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-
azoniabiciclo [2,2,2]octano; trifluoroacetato
- 25 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo
- 1-(3-fenilalil)-3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-
azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-

azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-

azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-

5 azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Metila-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilalila)-1-azônia
bicíclico[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Metila-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo

10 1-(4-Fenilbutil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-
azoniabiciclo[2,2,2] octano; brometo

1-(2-Fenoxietil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-
azoniabiciclo[2,2,2] octano; brometo

15 1-(3-Fenoxipropil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-
azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo

1-Fenetil-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabiciclo[2,2,2]
octano; brometo

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo

20 3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-
azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo

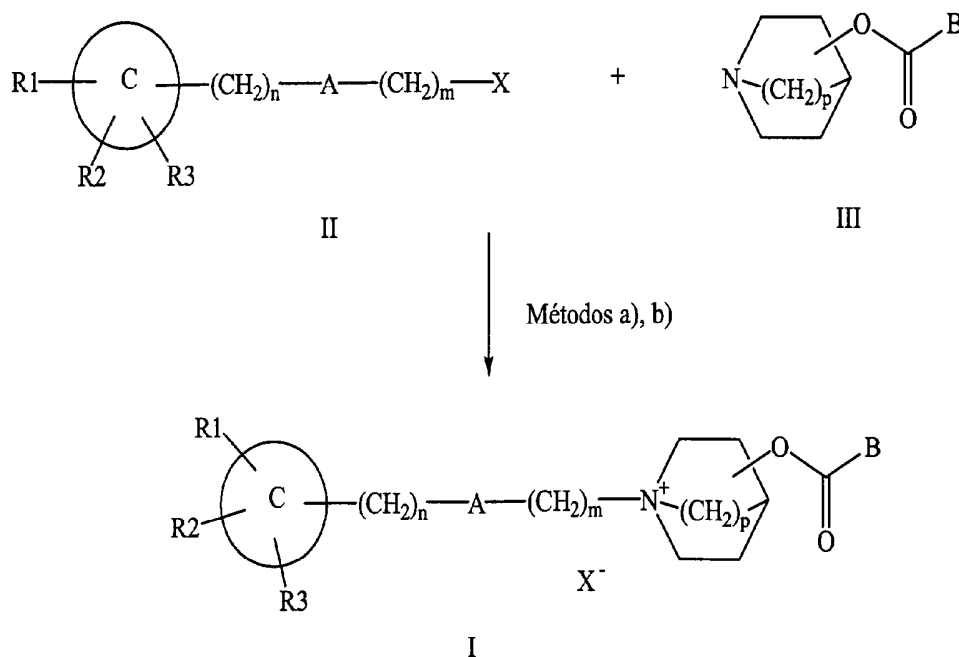
3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-
azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo

25 3(R)-(9-Metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-
azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo

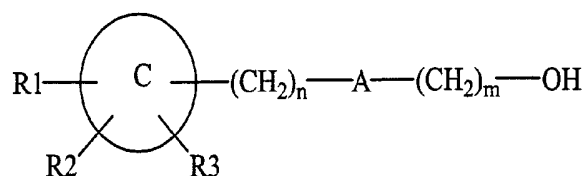
Os compostos da presente invenção podem ser preparados conforme a seguir.

Os derivados de amônio quaternário da fórmula geral I podem ser preparados pela reação de um agente de alquilação da fórmula geral II com

os compostos da fórmula geral III. Nas fórmulas I, II e III, R^1 , R^2 , R^3 , C , A, X, B, n, m e p são como definidos acima.

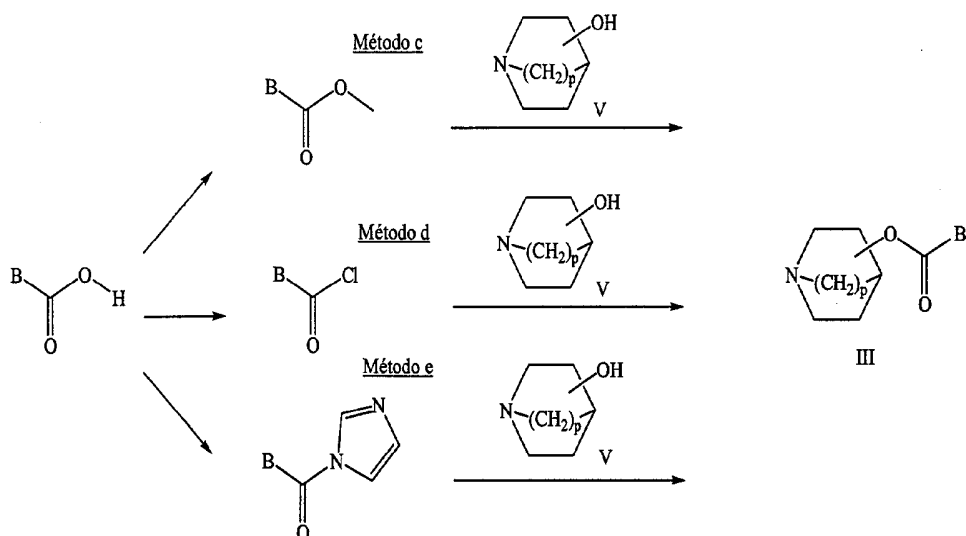


Esta reação de alquilação pode ser realizada por dois procedimentos experimentais, a) e b) que são descritos abaixo. em particular, o método b) fornece um novo processo experimental, usando-se as metodologias de extração de fase sólida, que permitem a preparação paralela de diversos compostos. Os métodos a) e b) são descritos na seção experimental. Os compostos da fórmula geral II que não estão comercialmente disponíveis foram preparados pela síntese de acordo com os método padrão. Por exemplo, os compostos em que $n = 0$ e $A = -O-$, $-S-$ ou $-NR^6$, em que R^6 é como definido acima, foram obtidos pela reação dos derivados aromáticos correspondentes de seu sal de potássio com um agente de alquilação da fórmula geral $Y-(CH_2)_m-X$, em que X pode ser um halógeno e Y pode ser um halógeno ou um sulfonato éster. Em outros exemplos, os compostos da fórmula geral II, onde $n \geq 1$ foram sintetizados a partir do derivado de álcool correspondente da fórmula geral IV por métodos conhecidos.

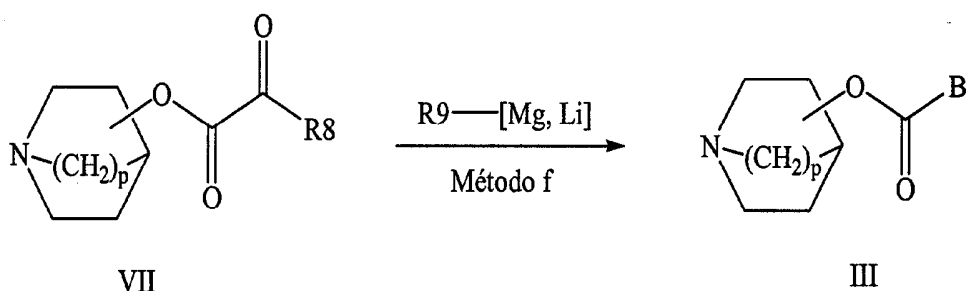


IV

Os compostos da fórmula geral III podem ser preparados pelos três métodos diferentes c, d e um ilustrado no seguinte esquema e detalhado na seção experimental.



Alguns compostos da fórmula geral III onde B é um grupo da fórmula i), R^8 e R^9 são como descritos acima e R^{10} é um grupo hidróxi, também pode ser preparado a partir dos ésteres de glioxalato da fórmula geral VII pela reação com o derivado organometálico correspondente.



Os compostos da fórmula geral, fórmula VII podem ser preparados a partir dos ácidos glioxílicos correspondentes, seguindo os métodos padrão c, d e e descritos e detalhados acima, na seção experimental. Os derivados de glioxalato da fórmula VII onde R^8 é um grupo 2-tienila ou 2-furila não foram descritos antes.

Os seguintes compostos são exemplos de compostos da fórmula geral III e VII que não foram descritos antes:

- éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 9-metil-9[H]-fluoreno-9-carboxílico (intermediário I-1c);
- 5 éster-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 9-metil-9[H]-xanteno-9-carboxílico (intermediário I-1d);
- éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-ílico do ácido 2-hidroxitien-2-il-acético (intermediário I-4a),
- éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-ilílico do ácido oxotien-2-il-acético
10 (intermediário I-4b).
- éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido oxotien-2-il-acético (intermediário I-4g).
- éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido oxofuran-2-il-acético (intermediário I-4e).
- 15 éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2-Hidróxi-2,2-difuran-2-il-acético (intermediário I-4d).

Os compostos da fórmula V podem ser:

- 4-hidróxi-7-azabicyclo[2,2,1]heptano, descrito na WO150080
- 4-hidróxi-1-azabicyclo[2,2,2]octano, descrito em Grob, C. A. *et al.*,
20 *Helv. Chim. Acta* (1958), 41, 1184 a 1190
- 3(R)-hidróxi-1-azabicyclo[2,2,2]octano ou 3(S)-hidróxi-1-azabicyclo
[2,2,2]octano, descrito em Ringdahl, R. *Acta Pharm Suec.* (1979), 16, 281 a
283 e comercialmente disponível da CU Chemie Uetikon GmbH.

25 Os seguintes exemplos são pretendidos para ilustrar, mas não para limitar, os procedimentos experimentais que foram descritos acima.

As estruturas dos compostos preparados foram confirmadas por ^1H -RMN e MS. A RMN foi registrada usando-se um instrumento Varian de 300 MHz e as mudanças químicas são expressas como partes por milhão (δ) a partir da tetrametil silana de referência interna. Sua pureza foi

determinada por HPLC, usando-se a cromatografia de fase reversa em um instrumento Waters, com valores maiores do que 95 % sendo obtidos. Os íons moleculares foram obtidos pela espectrometria de massa de ionização por eletropulverização em um instrumento Hewlett Packard.

5 Método - a -

Exemplo 20 - Preparação de 3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenil acetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano, brometo.

200 mg de éster 1-aza-bicyclo[2,2,2]-oct-3(R)-ílico do ácido (furan-2-il)-hidróxi-fenilacético (0,6 mmol) foram colocados em suspensão em 4 ml de CH₃CN e 6 ml de CHCl₃. A esta suspensão foi adicionado 0,48 ml (3 mmoles) de brometo de 3-fenoxipropila. Depois de agitar por 72 horas na temperatura ambiente em atmosfera inerte, os solventes foram evaporados. Éter foi adicionado e a mistura agitada. O sólido obtido foi filtrado e lavado várias vezes com éter. O rendimento foi de 0,27 g (83 %) do composto do título como uma mistura de diastereômeros.

¹H- RMN (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), 6,25 - 6,35 (dd duplo, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95 (m, 4H), 7,30 - 7,50 (m, 7H), 7,70 (m, 1H); MS [M-Br]⁺: 462; pf 166° C.

20 Método - b -

Exemplo 51 - Preparação de 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-di-tien-2-il acetóxi)-1-[3-(naftalen-1-ilóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

60 mg (0,17 mmol) de éster 1-aza-bicyclo[2,2,2]-oct-3(R)-ílico do ácido hidróxi-ditien-2-il-acético foram dissolvidos em 1 ml de dmsO. A esta solução 188 mg (0,85 mmol) de cloreto de 3-(naftalen-1-ilóxi)-propila foram adicionados. Depois de agitar durante a noite em temperatura ambiente, a mistura foi purificada pela extração de fase sólida, com um cartucho mega Bond Elut trocador de cátion, previamente condicionado ao

pH = 7,5 com, 0,1 M de tampão de NaH₂PO₄. A mistura de reação foi aplicada ao cartucho e lavada primeiro com 2 ml de DMSO e depois três vezes com 5 ml de CH₃CN, enxaguando-se sempre todos os materiais de partida. O derivado de amônio foi eluído com 5 ml de solução de TFA 0,03 M em CH₃CN: CHCl₃ (2:1). Esta solução foi neutralizada com 300 mg de poli (4-vinilpiridina), filtrada e evaporada à secura.

O rendimento foi de 17 mg (15 %) do composto do título. ¹H-RMN (DMSO-d₆) : 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 [M-CF₃COO]⁺: 534.

Método - c -

Os derivados do éster metílico da Fórmula geral VI foram preparados por métodos padrão de esterificação a partir do ácido carboxílico correspondente ou seguindo-se os procedimentos descritos nos exemplos I-1e, I-1f e I-1g ou de acordo com os procedimentos descritos na literatura: FR 2012964; Larsson. L *et al.* Acta Pharm. Suec. (1974), 11(3), 304 - 308; Nyberg, K. *et al.* Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590 - 1596; e Cohen, V.I. *et al.* J. Pharm. Sciences (1992), 81, 326 - 329.

Exemplo I-1a- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]octano-3(R)-ílico do ácido (furan-2-il)hidroxifenilacético.

3,24 g (0,014 mol) do éster metílico do ácido (furan-2-il)-hidróxi-fenilacético foram dissolvidos em 85 ml de tolueno. A esta solução foram adicionados 2,98 g (0,016 mol) de 3-(R)-hidróxi-1-azabicyclo[2,2,2]octano e 0,224 g (5,6 mmoles) de HNa (dispersão a 60 % em óleo mineral). A mistura foi submetida ao refluxo com remoção contínua de destilado e quando necessário substituição com tolueno fresco por 1,5 hora. A mistura esfriada foi extraída com ácido HCl 2N, a camada aquosa lavada com acetato de etila, basificada com K₂CO₃ e extraída com CHCl₃. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ e evaporada. O óleo obtido (3,47 g)

cristalizou após o esfriamento em temperatura ambiente. Este sólido foi colocado em suspensão em hexano e filtrado. O rendimento foi de 2,5 g (54 %) de uma mistura de diastereoisômeros, p. f.: 140 a 142° C; GC/MS [M]⁺: 321; ¹H- RMN (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).

Depois de quatro cristalizações de 0,5 g desta mistura a partir de acetonitrila em ebulição, 0,110 g de um diastereômero puro (1) foi obtido.

A partir dos líquidos principais de cristalização foi obtido o outro diastereômero (2). (*: configuração não designada). O diastereômero 1 foi hidrolisado para produzir o ácido (+)-2-hidróxi-2-fenil-2-furan-2-ilacético como um enantiômero puro, $[\alpha]_D^{25} = +5,6$ (c = 2, EtOH). O diastereômero 2 foi hidrolisado para produzir o ácido (-)-2-hidróxi-2-fenil-2-furan-2-ilacético como um enantiômero puro, $[\alpha]_D^{25} = -5,7$ (c = 2, EtOH).

Diastereômero 1 : Éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2 (*) - (furan-2-il)hidroxifenilacético. ¹H- RMN (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).

Diastereômero 2 : Éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2 (*) - (furan-2-il)hidroxifenilacético. ¹H- RMN (CDCl₃) : δ 1,20 - 1,70 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,50 - 2,80 (m, 5H), 3,20 - 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).

Exemplo I-1b- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido furan-2-ilidróxitien-2-ilacético.

Preparado como no Exemplo I-1 a. O rendimento foi de 3,06 g (64,3 %) de uma mistura de diastereoisômeros, p. f.: 172° C; GC/MS [M]⁺: 333;

¹H- RMN (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).

5 **Exemplo I-1c- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 9-metil-9[H]-fluoreno-9-carboxílico.**

Preparado como no Exemplo I- 1 a. O rendimento foi de 3,34 g de um óleo (80 %). Este produto foi solidificado pela formação do sal de oxalato (1:1), p. f.: 186° C. MS [base livre M + 1]⁺: 334.

10 Sal de oxalato, ¹H- RMN (DMSO-d₆): δ 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,75 (s, 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).

15 **Exemplo I-1d- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 9-metil-9[H]-xanteno-9-carboxílico.**

Preparado como no Exemplo I- 1 a. O rendimento foi de 1,91 g de um óleo (53 %). Este produto foi solidificado pela formação do sal de oxalato (1:1), p. f.: 152° C. MS [base livre M + 1]⁺: 350.

20 Sal de oxalato , ¹H- RMN (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), 2,0 (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⁺).

25 **Exemplo I-1e- Preparação do éster metílico do ácido 9-metil-9[H]-fluoreno-9-carboxílico.**

Diisopropilamida de lítio (26,7 ml de uma solução 2M em heptano/tetraidrofurano/etilbenzeno, 0,053 mol) foi adicionada a uma solução agitada de ácido 9[H]-fluoreno-9-carboxílico (5 g, 0,0237 mol) em THF (70 ml) entre 0 e 5° C em atmosfera de N₂. A mistura foi aquecida até a

temperatura ambiente e submetida ao refluxo por 1,5 hora. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e uma solução de CH₃I (1,85 ml, 0,03 mol) em THF (1,85 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente e evaporada. Ao resíduo, em MeOH (70 ml),
5 foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (3,9 ml) em MeOH (25 ml), a mistura foi submetida ao refluxo por 2 horas e evaporada. O resíduo foi dividido entre clorofórmio e solução de K₂CO₃ saturada. A camada aquosa foi novamente extraída com clorofórmio e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, secada em sulfato de sódio e evaporadas à
10 secura para se obter 5,73 g de um óleo marrom. Este produto foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, hexano/acetato de etila 95:5) para produzir 4,43 g (78,5 %) de um produto puro, estrutura confirmada por ¹H-RMN.

¹H- RMN (CDCl₃): δ 1,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 7,50 - 7,65
15 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 8,0 (m, 2H).

Exemplo I-1f - Preparação do éster metílico do ácido 9-metil-9[H]-xanteno-9-carboxílico.

Preparado como no Exemplo I-1e. O rendimento foi de 2,65 g (47,2 %). ¹H- RMN (CDCl₃): δ 1,90 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 7,05 - 7,35 (m, 8H).

20 **Exemplo I-1g- Preparação do éster metílico do ácido 9-hidróxi-9[H]-xanteno-9-carboxílico.**

Diisopropilamida de lítio (20,3 ml de uma solução 2M em heptano/tetraidrofurano/etilbenzeno, 0,041 mol) foi adicionada a uma solução agitada de 7 g (0,029 mol) de éster metílico do ácido 9[H]-xanteno-9-
25 carboxílico (preparado por um método padrão) em THF (70 ml) entre 0 e 5° C em atmosfera de N₂. A mistura foi agitada 1 hora nesta temperatura e depois foi adicionada por pressão de N₂ a uma solução seca de oxigênio em éter a 0° C. Depois de 30 minutos, um volume igual de NaHSO₃, solução aquosa a 40 %, foi adicionada e, a mistura de reação foi aquecida até a

temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, tratadas com NaHSO₃ (solução aquosa a 40 %), lavadas com água, secadas em sulfato de sódio e evaporadas à secura para se obter 8,89 g de um sólido marrom.

Este procedimento foi repetido com 5 g de material de partida produzindo 6,04 g do mesmo sólido marrom.

Os produtos foram combinados e purificados por cromatografia de coluna (gel de sílica, hexano/acetato de etila 90:10) para produzir 7,60 g (Rt global: 59,4 %) de um produto puro, estrutura confirmada por ¹H-RMN.

¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 3,5 (s, 3H), 7,0 (s, 1H, OH), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H).

Método - d -

Exemplo I-2a- Preparação de éster 1-azabicyclo[2,2,2]octano-3(R)-ílico do ácido 10,11-diidro-5[H]-dibenzo[a,d]cicloheptano-5-carboxílico.

2,15 g do ácido 10,11-diidro-5[H]-dibenzo[a,d]ciclo-heptano-5-carboxílico (9,0 mmoles) foram dissolvidos em 40 ml de CHCl₃ (etanol livre). A solução foi esfriada a 0° C e 0,86 ml de cloreto de oxalila (9,9 mmoles) e uma gota de DMF foram adicionados. A mistura foi agitada e deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de uma hora nesta temperatura os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em CHCl₃ e, novamente evaporado. Este procedimento foi repetido duas vezes. O óleo obtido foi dissolvido em 20 ml de tolueno e adicionado a uma solução de 1,26 g (9,9 mmoles) de 3-(R)-hidróxi-1-azabicyclo [2,2,2] octano em 40 ml de tolueno quente. A mistura de reação foi submetida ao refluxo por 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi extraída com ácido HCl 2N. A camada aquosa foi basificada com K₂CO₃ e extraída com CHCl₃. A camada orgânica foi

secada em Na₂SO₄ e evaporada à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 95:5:0,5). O rendimento foi de 1,5 g (48 %); p. f.: 112 a 113° C; CG/MS [M]⁺: 347; ¹H-RMN (CDCl₃) : δ 1,10 - 1,35 (m, 2H), 1,40 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,68 (m, 1H), 1,90 (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). O ácido 10,11-diidro-5[H]-dibenzo[a,d]ciclo-heptano-5-carboxílico foi preparado como descrito em Kumazawa T. *et al.*, J. Med. Chem., (1994), 37, 804 - 810.

0 **Exemplo I-2b- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 5 [H]-dibenzo[a,d]ciclo-hepteno-5-carboxílico.**

Preparado como no Exemplo I-2a. O rendimento foi de 3,12 g (71 %); p. f. 129° C; MS [M+1]⁺: 346; ¹H- RMN (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).

O ácido 5[H]-dibenzo[a,d]ciclo-hepteno-5-carboxílico foi preparado como descrito em M.A. Davis *et al*; J. Med. Chem., (1964), Vol 7, 88 - 94.

20 **Exemplo I-2c- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 9,10-diidroantraceno-9-carboxílico**

Preparado como no Exemplo I-2a. O rendimento foi de 0,77 g (62,6 %); p. f. 139° C; MS [M+1]⁺: 334; ¹H- RMN (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 = 4,3 Hz), 4,56 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,50 (m, 4H).

O ácido 9,10-diidro-antraceno-9-carboxílico foi preparado como descrito em E. L. May e E. Mossetig; J. Am. Chem. Soc., (1948), Vol 70, 1077-9.

Método - e -

Exemplo I-3. Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2,2-difenilpropiónico.

1,1 g (4,8 mmoles) de ácido 2,2-difenilpropiónico foram
5 dissolvidos em 20 ml de THF. A esta solução foi adicionado 0,87 g (5,3
mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol e a mistura foi submetida ao refluxo por
uma hora. A reação foi monitorada pela TLC seguindo a formação da
imidazolida. Quando a reação foi completada parte do solvente foi evaporado
e 0,67 g (5,3 mmoles) de 3-(R)-hidróxi-1-azabicyclo[2,2,2]-octano foi
10 adicionado. A mistura de reação foi submetida ao refluxo por 16 horas,
esfriada, diluída com éter e lavada com água. A camada orgânica foi extraída
com HCl 2N, a solução ácida basificada com K₂CO₃ e extraída com CHCl₃.
A solução orgânica foi secada em Na₂SO₄ e evaporada à secura para
produzir 1,21 g (75,2 %) de um óleo que foi identificado como o éster do
15 título.

0,64 g (1,9 mmol) do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico
do ácido 2,2-difenilpropiónico foi dissolvido em 6 ml de cetona e 0,085 g
(0,95 mmol) de ácido oxálico foi adicionado. Após lenta adição de éter um
sólido branco foi formado. O rendimento foi de 0,33 g (45,6 %) de oxalato do
20 éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2,2-bifenil-propiónico; p. f.:
146° C; MS [base livre M+1]⁺: 336.

Sal de oxalato, ¹H- RMN (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), 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,
25 10H), 9,25 (faixa ampla, 2H, H⁺).

Método -f-

Exemplo I-4a- Preparação de éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacético.

Uma solução de brometo de 2-tienilmagnésio foi preparado a

partir de 220 mg (9 mmoles) de Magnésio e 0,86 ml (9 mmoles) de 2-bromotiofeno em 15 ml de THF. Esta solução foi adicionada a 1,95 g (7 mmoles) de éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-ílico do ácido oxotien-2-il-acético (intermediário I-4b) dissolvidos em 20 ml de THF. A mistura foi agitada na
5 temperatura ambiente por 1 hora, submetida ao refluxo por 1 hora, esfriada, tratada com uma solução saturada de cloreto de amônio e extraída com éter. Após remoção do solvente o sólido obtido foi recristalizado a partir da acetonitrila para produzir 1,45 g de um sólido branco (56 %). ¹H- RMN (DMSO-d₆): δ 1,80 - 2,0 (m, 6H), 2,80 - 3,0 (m, 6H), 7,0 (m, 2H), 7,13 (m,
0 2H), 7,18 (s, 1H), 7,51 (m, 2H); MS [M+1]: 350; p. f. 174° C.

Exemplo I-4b- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido oxotien-2-il-acético.

Cloreto de oxalila (1,5 ml, 0,017 mol) foi adicionado a uma solução do ácido oxotien-2-il-acético (2,24 g, 0,014 mol) e dimetilformamida (uma gota) em 30 ml de clorofórmio (etanol livre) a 4° C. A
5 mistura foi agitada e deixada aquecer na temperatura ambiente. Depois de uma hora o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio e evaporado outra vez. Este procedimento foi repetido duas vezes. O produto obtido foi dissolvido em CHCl₃ (30 ml) e adicionado a uma suspensão de 1,1 g (0,009 mol) de 4-hidróxi-1-azabicyclo[2,2,2]-octano, 1,8 ml de trietilamina (0,013 mol), 0,6 g (0,9 mmol) de N-(metil-poliestireno)-4-(metilamino) piridina a 70° C. A mistura foi submetida ao refluxo por 1 hora, esfriada, filtrada e lavada com água. O produto do título foi extraído com uma solução
20 de HCl diluído, lavado com CHCl₃, basificado com K₂CO₃ e extraída outra vez com CHCl₃. Após a remoção do solvente 1,47 g (45%) de um sólido foi obtido.

¹H- RMN (dmsO): δ 2,0 (m, 6H), 2,9 (m, 6H), 7,35 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,3 (m, 1H).

Exemplo I-4c- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-

3(R)-ílico do ácido (furan-2-il)hidroxifenilacético.

O brometo de fenilmagnésio, 0,0057 mol (5,7 ml de uma solução 1M em THF), foi adicionado a uma solução de 1,3 g (0,0052 mol) do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido oxofuran-2-il-acético (intermediário I-4e-) dissolvida em 15 ml de THF, a -70° C em atmosfera de N₂. A mistura foi agitada nesta temperatura durante 10 minutos e depois aquecida até a temperatura ambiente. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi tratada com uma solução saturada de cloreto de amônio e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água e secadas em Na₂SO₄. Depois da remoção do solvente, o sólido obtido foi tratado com éter e filtrado para produzir 0,67 g (40 %) de um produto cuja estrutura foi confirmada por ¹H-RMN. Este composto também foi preparado como está descrito no Exemplo I-1a (Método c). Os diastereômeros foram separados por cristalização a partir da acetonitrila e distinguidos por ¹H-RMN.

Exemplo I-4d- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2-hidróxi-2,2-difur-2-il-acético.

O composto do título foi sintetizado como no Exemplo I-4c a partir do intermediário I-4e- e 2-furanil lítio que foi preparado com furano e butil lítio seguindo um método padrão. O rendimento foi de 380 mg (8 %). ¹H- RMN (CDCl₃): 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). MS [M+1]⁺: 318.

Exemplo I-4e- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido oxofuran-2-il-acético.

Cloreto de oxalila (9,75 ml, 0,112 mol) foi adicionado a uma solução do ácido oxofuran-2-ilacético (10 g, 0,071 mol) e dimetil-formamida (uma gota) em 150 ml de clorofórmio (etanol livre) a 0° C. A mistura foi agitada e deixada aquecer na temperatura ambiente. Depois de cinco horas o

solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio e evaporado outra vez. Este procedimento foi repetido duas vezes. O produto obtido foi dissolvido em CHCl_3 (150 ml) e uma solução de 3(R)-quinuclidinol (10,90 g, 0,086 mol) em CHCl_3 (150 ml) foi adicionada a este a 0°C . A mistura foi agitada e deixada aquecer em temperatura ambiente. Depois de 15 horas em temperatura ambiente, a mistura foi lavada com carbonato de potássio aquoso a 10 %, depois com água, secada em Na_2SO_4 e evaporada para dar 9,34 g (52,5 %) do composto do título como um óleo escuro. Estrutura confirmada por RMN.

^1H - RMN (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).

Exemplo I-4f- Preparação do éster 1-azabiciclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2-hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacético.

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo I-4c a partir do intermediário I-4g. O rendimento foi de 3 g (33 %) como uma mistura de diastereômeros. Depois de cinco cristalizações de 1,5 g desta mistura a partir do isopropanol em ebulição, 0,200 g de um diastereômero puro (1) foi obtido. Os líquidos principais a partir da primeira cristalização foram enriquecidos com o outro diastereômero (2). O diastereômero 1 foi hidrolisado para produzir o ácido (+)-2-hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacético como um enantiômero puro, $[\alpha]_D^{25} = +25,4$ ($c = 2$, EtOH). Este valor foi designado para a configuração R contanto que na literatura (A. I. Meyers *et.al.* J. Org. Chem. (1980), 45(14), 2913) o enantiômero 2(S) seja descrito com $[\alpha]_D^{25} = -20$ ($c = 2$, EtOH).

Diastereômero I: Éster 1-azabiciclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2(R)-2-hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacético. ^1H -RMN (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).

Diastereômero 2: Éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido 2(S)-2-hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacético. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 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),
 5 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).

Exemplo I-4g- Preparação do éster 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3(R)-ílico do ácido oxotien-2-il-acético.

Cloreto de oxalila (1,34 ml, 0,0154 mol) foi adicionado a uma
 10 solução do ácido oxotien-2-il-acético (2 g, 0,0128 mol) e dimetil-formamida
 (uma gota) em 30 ml de clorofórmio (etanol livre) a 0° C. A mistura foi
 agitada e deixada aquecer na temperatura ambiente. Depois de uma hora o
 solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio e novamente
 evaporado. Este procedimento foi repetido duas vezes. O produto obtido foi
 15 dissolvido em CHCl₃ (30 ml) e uma solução de 3(R)-quinuclidinol (1,95 g,
 0,0154 mol) em CHCl₃ (30 ml) foi adicionada a este a 0° C. A mistura foi
 agitada e deixada aquecer na temperatura ambiente. Depois de 1,5 hora em
 temperatura ambiente, a mistura foi lavada com carbonato de potássio aquoso
 a 10 %, depois com água, secada em Na₂SO₄ e evaporada para dar 3,14 g
 20 (92,6 %) do composto do título como um óleo amarelo. ¹H- RMN (CDCl₃): 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).

Outros ácidos carboxílicos da Fórmula B-C(O)OH, cuja
 25 preparação (ou a síntese de seus derivados de éster metílico, cloreto ou
 imidazolida) não foi descrita nos métodos c, d, e ou nos Exemplos I-1e, I-1f e
 I-1g e, que não estão comercialmente disponíveis, podem ser preparado como
 está descrito nas seguintes referências:

M. A. Davis *et al*; J. Med. Chem. (1963), 6, 513 - 516.

T. Kumazawa *et al*; J. Med. Chem, (1994), 37(6), 804 - 810.

M. A. Davis *et al*; J. Med. Chem., (1964), Vol(7), 88 - 94.

Sestanj, K; Can. J. Chem., (1971), 49, 664-665.

5 Burtner, R. ; J. Am. Chem, Soc., (1943), 65, 1582 - 1585

Heacock RE. A. *et al*; Ann. Appl. Biol., (1958), 46 (3), 352 -
365.

Rigaudy J. *et. al*; Bull. Soc. Chim. France, (1959), 638-43.

10 Ueda I. *et al*; Bull. Chem. Soc. Jpn; (1975), 48 (8), 2306 -
2309.

E.L. May *et. al.*; J. Am. Chem. Soc., (1948), 70, 1077-9.

Também está incluído dentro do escopo da presente invenção a composição farmacêutica que compreende, como o ingrediente ativo, pelo menos um derivado de quinuclidina da fórmula geral (1) em associação com
15 um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis. Preferivelmente, a composição é fabricada de uma forma adequada para a administração oral.

Os veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis que são misturados com o composto ou compostos ativos, para formar a composição desta invenção são bem conhecidos por si e os excipientes de objetivo usados
20 dependem *inter alia* no método tencionado de administração da composição.

As composições desta invenção são preferivelmente adaptadas para a administração oral. Neste caso, a composição para a administração oral pode tomar a forma de tabletes, tabletes revestidos por película, inalante líquido, inalante em pó e aerossol de inalação; todos contendo um ou mais
25 compostos da invenção; tais preparações podem ser fabricadas por métodos bem conhecidos na técnica.

Os diluentes que podem ser usados nas preparações das composições incluem aqueles diluentes líquidos e sólidos que são compatíveis com o ingrediente ativo, junto com agentes colorantes ou

flavorizantes, se desejado. Os tabletes ou os tabletes revestidos por película podem convenientemente conter entre 500 e 1 mg, preferivelmente de 5 a 300 mg de ingrediente ativo. As composições inalantes podem conter entre 1 µg e 1.000 µg, preferivelmente de 10 a 800 µg de ingrediente ativo. Na terapia em seres humanos, a dose do composto da fórmula geral (I) depende do efeito desejado e da duração do tratamento; as doses para adulto estão geralmente entre 3 mg e 300 mg por dia como tabletes e 10 µg e 800 µg por dia como composição inalante.

AÇÃO FARMACOLÓGICA

Os seguintes exemplos demonstram as excelentes atividades farmacológicas dos compostos da presente invenção. Os resultados na ligação dos receptores muscarínicos humanos e no teste em broncoespasmos em porquinhos da índia, foram obtidos como descrito abaixo.

ESTUDOS DO RECEPTOR MUSCARÍNICO HUMANO

A ligação de [³H]-NMS aos receptores muscarínicos humanos foi realizada de acordo com Waelbroek *et al* (1990) (1). Os testes foram realizados a 25° C. As preparações de membrana das célula K1 do ovário de hamster chinês estavelmente transfectadas (CHO) que expressam os genes para os receptores muscarínicos humanos Hm3 foram usadas.

Para a determinação de IC₅₀, as preparações de membrana foram colocadas em suspensão de DPBS em uma concentração final de 89 µg/ml para o subtipo Hm3. A suspensão de membrana foi incubada com o composto tritiado por 60 minutos. Após a incubação da membrana, a tração da membrana foi separada por filtração e a radiação limite foi determinada. A ligação não específica foi determinada pela adição de 10⁻⁴ M de atropina. Pelo menos seis concentrações foram testadas em duplicata para gerar as curvas de substituição individuais.

COMPOSTOS Nº	LIGAÇÃO AO RECEPTOR M ₃ (IC ₅₀ nM)
ATROPINA	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
126	13
127	16
128	8,8
129	6,3
136	11
137	6,9
138	19
146	13

(1) M. Waelbroek, M. Tastenoy, J. Camus, J Christophe. Binding of selective antagonists to four muscarinic receptors (M1 to M4) in rat forebrain. *Mol. Pharmacol.* (1990) 38: 267 a 273.

5 Nossos resultados mostram que os compostos da presente invenção têm afinidades quanto aos receptores de M₃ que são muito similares aos compostos de referência.

Os compostos da invenção têm, preferivelmente, altas

afinidades quanto aos receptores M_3 muscarínicos (HM_3), preferivelmente receptores muscarínicos humanos. Os níveis de afinidade podem ser tipicamente medidos pelos testes *in vitro*, por exemplo, como descrito acima.

Os compostos preferidos da invenção tem um valor de IC_{50} (nM) para os receptores M_3 de menos do que 35, preferivelmente menos do que 25, 20 ou 15, mais preferivelmente menos do que 10, 8 ou 5.

TESTE EM BRONCOESPASMOS EM PORQUINHOS DA ÍNDIA

Os estudos foram realizados de acordo com Konzett e Rossler (2). As soluções aquosas dos agentes a serem testados foram nebulizadas e inaladas pelos porquinhos da Índia anestesiados ventilados machos (Dunkin-Hartley). A resposta dos brônquios à mudança de acetilcolina intravenosa foi determinada antes e após a administração do medicamento e o percentual mudou na resistência pulmonar em diversos pontos de tempo.

2. Konzett H., Rbssler F. Versuchsanordnung zu Untersuchungen ander bronchialmuskulatur. Arch. Exp. Pat. Pharmacol. 195: 71 a 74 (1940)

Os compostos da presente invenção inibiram a resposta do broncoespasmo à acetilcolina com alta potência e uma longa duração de ação.

A partir dos resultados descritos acima uma pessoa habilitada na técnica pode entender facilmente que os compostos da presente invenção tem excelente atividade antimuscarínica (M_3) e, desta maneira são úteis para o tratamento de doenças em que o receptor M_3 muscarínico está implicado, incluindo doenças respiratórias, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite crônica, asma e rinite; doenças urinárias, tais como incontinência urinária, polaquinúria na polaquinúria da neuripenia, bexiga neurogênica, enurese noturna, bexiga instável, cistoespasmo e cistite crônica e doenças gastrointestinais, tais como a síndrome do intestino irritável, colite espástica e diverticulite.

A presente invenção ainda fornece um composto da fórmula (I) ou uma composição farmacologicamente aceitável que compreende um composto da fórmula (I) para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia, em particular para o tratamento de doença respiratória, urinária ou gastrointestinal.

A presente invenção ainda fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou uma composição farmacologicamente aceitável que compreenda um composto da fórmula (I) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doença respiratória, urinária ou gastrointestinal.

Além disso, os compostos da fórmula (I) e as composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula (I) podem ser usados em um método de tratar doença respiratória, urinária ou gastrointestinal, cujo método compreende administrar a um paciente humano ou animal em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou uma composição farmacêutica que compreenda um composto da fórmula (I).

A presente invenção será ainda ilustrada pelos seguintes exemplos. Os exemplos são dados por meio de ilustração apenas e não são para serem interpretados como limitantes.

Exemplo 1

3(R)-Difenilacetóxi-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo

[2,2,2] octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 500 mg, 81 %. ¹H- RMN (CDCl₃) : 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 [M - Br]⁺: 456: p. f. 129° C.

Exemplo 2

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-difenilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo-[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 280 mg, 42 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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), 6,8 (bs, OH), 6,95 (m, 3H), 7,2 - 7,5 (m, 12H); MS [M - Br]⁺; 472; p. f. 199° C.

Exemplo 3

3(R)-[2,2-Bis(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetóxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 400 mg, 85 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺: 508; p. f. 253° C.

Exemplo 4

3(R)-[2,2-Bis(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetóxi]-1-fenil-1-azoniabicyclo-[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 300 mg, 67 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺: 478; p. f. 182° C.

Exemplo 5

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-di-p-tolilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os

métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 500 mg, 54 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,55 - 1,8 (m, 2H), 1,85 - 2,0 (m, 2H), 2,05 - 1,15 (m, 2H), 2,3 (s, 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 [M - Br]⁺: 500; p. f. 183° C.

Exemplo 6

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-di-p-tolilacetóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]-octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 650 mg, 74 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,55 - 1,8 (m, 2H), 1,85 - 2,05 (m, 2H), 2,25 (s, 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 [M - Br]⁺: 470; p. f. 144° C.

Exemplo 7

3(R)-(2,2-Difenilpropionilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]-octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos e e a. O rendimento da etapa final foi de 250 mg, 61 %, ¹H- RMN (CDCl3) : 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 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 12H); MS [M - Br]⁺: 470; p. f. 186° C.

Exemplo 8

3(R)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azonia-bicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 520 mg, 62 %. ¹H- RMN (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; p. f. 220° C.

Exemplo 9

5 **3(R)-[2(R)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 10 mg, 23 %, ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,5 - 1,6 (m, 1H), 1,65 - 10 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, OH), 7,3 - 7,5 (m, 5H), 7,45 - 7,55 (m, 3H) ; MS [M - CF₃COO]⁺: 478.

Exemplo 10

15 **3(R)-[2(S)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 2. O rendimento da etapa final foi de 3 mg, 11 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,6 - 1,75 (m, 2H), 1,8 - 20 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, OH), 7,3 - 7,4 (m, 4H), 7,43 - 7,5 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H); MS [M - CF₃COO]⁺: 478.

Exemplo 11

25 **3(R)-[2(R)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 9 mg, 22 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 448.

5 Exemplo 12

3(R)-[2(R)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 11 mg, 26 %, ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 462.

Exemplo 13

15 **3(R)-[2(R)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(2-tien-2-iletil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 10 mg, 24 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 454.

Exemplo 14

25 **3(R)-[2(R)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 8 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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, 2H), 7,52 (dd, 1H) : MS [M - CF₃COO]⁺: 468.

Exemplo 15

5 **3(R)-[2(S)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato.**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 2. O rendimento da etapa final foi de 7 mg, 26 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : s 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, OH), 7,3 - 7,4 (m, 4H), 7,43 - 7,5 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H); MS [M - CF₃COO]⁺: 468.

Exemplo 16

15 **3(R)-[2(R)-(2-Hidróxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetóxi)]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e b do intermediário I-4f, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 11 mg, 26 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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), 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 - CF₃COO]⁺: 464.

Exemplo 17

25 **3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(3-fenilalil)-1-azonia-bicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 240 mg, 77 %. ¹H-RMN (DMSO-d₆) : 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 (dd duplo, 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; p. f. 99° C.

Exemplo 18

3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azonia-biciclo[2,2,2] octano; brometo

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 210 mg, 66 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 (dd duplo, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 4H), 7,33 - 7,50 (m, 7H), 7,64 (m, 1H) ; MS [M - Br]⁺: 448; p. f. 163° C.

Exemplo 19

3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b do intermediário I-1a, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 11 mg, 23 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 448.

Exemplo 20

3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2] octano; brometo

O composto do título foi descrito no método -a-

Exemplo 21

3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a do intermediário I-1a, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 1,15 g 99 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,60 - 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 (dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,95 (m, 4H), 7,30 - 7,50 (m, 7H), 7,70 (m, 1H); MS [M - Br]⁺: 462; p. f. 156° C.

Exemplo 22

3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b do intermediário I-1a, diastereômero 2. O rendimento da etapa final foi de 10 mg, 20 %. ¹H- RMN (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.

Exemplo 23

3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-fenetil-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 12 mg, 13 %. ¹H- RMN (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.

Exemplo 24

3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-1-fenetil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b do intermediário I-1a, diastereômero 1. O rendimento da etapa

final foi de 16 mg, 40 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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), 6,26 (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 [M - CF₃COO]⁺: 432.

5 Exemplo 25

3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-7-fenetil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b do intermediário I-1a, diastereômero 2. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 35 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 432.

Exemplo 26

15 **3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b do intermediário I-1a, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 10 mg, 21 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 446.

Exemplo 27

25 **3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-1-(2-tien-2-iletil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b do intermediário I-1a, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 9 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,65 - 1,80 (m, 2H), 2,85 -

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 [M - CF₃COO]⁺: 438.

5 Exemplo 28

3(R)-[2(*)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)]-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b do intermediário I-1a, diastereômero 1. O rendimento da etapa final foi de 9 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 (M - CF₃COO)⁺: 452.

15 Exemplo 29

3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-tien-2-ilacetóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 20 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 438.

Exemplo 30

25 **3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-tien-2-ilacetóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 22 mg, 23 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 454.

Exemplo 31

5 **3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-tien-2-ilacetóxi)-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 15,4 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,65 - 2,1 (m, 6H), 7,05 -
10 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 [M - CF₃COO]⁺: 480.

Exemplo 32

15 **1-(3-fenoxipropil)-3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-tien-2-ilacetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de diastereômeros de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 100 mg, 41 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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,
20 1H), 6,35 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,7 (s, 1H) ; MS [M - Br]⁺: 520; p. f. 173° C.

Exemplo 33

25 **1-(3-fenoxipropil)-3(R)-(2,2-difuran-2-il-2-hidroxiacetóxi)-1-azonia-bicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e a. O rendimento da etapa final foi de 200 mg, 60 %. ¹H- RMN (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, OH), 7,3 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ; MS [M - Br]⁺: 452.

Exemplo 34

3(R)-(2,2-Ditien-2-ilacetóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 240 mg, 60 %. ¹H- RMN (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; p. f. 98° C.

10 Exemplo 35

3(R)-(2,2-Ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 280 mg, 83 %. ¹H- RMN (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 (m, 2H), 7,50 (m, 2H) ; MS [M - Br]⁺: 468; p. f. 148° C.

20 Exemplo 36

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 180 mg, 59 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,65 - 2,0 (4H, m), 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; p. f. 216° C.

Exemplo 37

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 450 mg, 58 %. ¹H- RMN (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; p. f. 64° C.

Exemplo 38

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 260 mg, 34 %. ¹H- RMN (CDCl₃) : δ 1,8 - 2,05 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 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, 7 H); MS [M - Br]⁺: 466; p. f. 124° C.

Exemplo 39

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(4-fenilbutil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 320 mg, 40 %. ¹H- RMN (CDCl₃) : 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 [M - Br]⁺ 482; p. f. 64° C.

Exemplo 40

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 496.

Exemplo 41

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenilaminopropil)-1-azonia-biciclo[2,2,2] octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 14 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 483.

Exemplo 42

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(metilfenilamino)propil]-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 20 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 497.

Exemplo 43

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenilsulfanilpropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2] octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 800 mg, 83 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺: 500.

Exemplo 44

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azonia-biciclo[2,2,2] octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 490 mg, 90 %. ¹H- RMN

(DMSO-d6) : 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 (M - Br)⁺: 484; p. f. 227° C.

Exemplo 45

5 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-otoliloxipropil)-1-azonia-biciclo[2,2,2] octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 18 %. ¹H-RMN (DMSO-d6) : δ 1,7 - 2,0 (m, 4H), 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 [M - CF₃COO]⁺: 498.

Exemplo 46

15 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(2,4,6-trimetilfenóxi)propil]-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 22 mg, 20 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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 (M - CF₃COO)⁺: 526.

20 Exemplo 47

1-[3-(2-terc-Butil-6-metilfenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 16 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,3 (s, 9H), 2,7 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 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); MS (M - CF₃COO)⁺: 554.

Exemplo 48

1-[3-(Bifenil-4-ilóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-

ilacetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]-octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 22 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,2 - 3,5 (m, 1H), 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 - CF₃COO]⁺ : 560.

Exemplo 49

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ilóxi)-propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos C e b. O rendimento da etapa final foi de 23 mg, 21 %. ¹H- RMN (DMSd-d₆) : δ 1,7 (m, 6H), 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 - CF₃COO]⁺ : 538.

Exemplo 50

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(naftalen-2-ilóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 17 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,7 - 2,0 (m, 4H), 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), 7,0 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,5 (m, 4H), 7,85 (m, 3H) ; MS [M - CF₃COO]⁺ : 534.

Exemplo 51

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(naftalen-1-ilóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi descrito no método -b-.

Exemplo 52

1-[3-(2-Clorofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-

ilacetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2] octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 20 mg, 18 %. ¹H- RMN (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.

Exemplo 53

1-[3-(4-Fluorofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; cloreto

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 180 mg, 59 %. ¹H- RMN (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, 2H), 4,0 (t, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,15 (m, 4H), 7,55 (m, 3H); MS [M - Cl]⁺: 502; p. f. 160° C.

Exemplo 54

1-[3-(2,4-Difluorofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 13 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 520.

Exemplo 55

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(3-trifluorometilfenóxi)-propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 552.

Exemplo 56

5 **1-[3-(3-Cianofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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
10 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 4H) ; MS [M - CF₃COO]⁺ : 509.

Exemplo 57

1-[3-(4-Cianofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os
15 métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 180 mg, 53 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 509; p. f. 158° C.

Exemplo 58

20 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(3-metoxifenóxi)propil]-1-azonia biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 18 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,65 - 2,15 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3 - 3,5 (m,
25 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 (M - CF₃COO)⁺: 514.

Exemplo 59

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(4-metoxifenóxi)propil]-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 13 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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),
 5 7,15 (m, 2H), 7,5 (m, 3H); MS [M - CF₃COO]⁺: 514.

Exemplo 60

1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 528.

Exemplo 61

15 **1-[3-(2-Carbamoilfenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 16 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,65 - 2,0 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 1H),
 20 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 [M - CF₃COO]⁺: 527.

Exemplo 62

1-[3-(3-Dimetilaminofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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, 2H), 7,5 (m, 3H); MS [M - CF₃COO]⁺: 527.

Exemplo 63

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 22 mg, 20 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 - CF₃COO]⁺: 529.

Exemplo 64

10 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(3-nitrofenóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 16 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 - CF₃COO]⁺: 529.

Exemplo 65

1-[3-(4-Acetilaminofenóxi)propil]-3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2il-acetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

20 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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), 6,65 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 9,8 (s, 1H);

25 MS [M - CF₃COO]⁺: 541.

Exemplo 66

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(3-metoxicarbonilfenóxi)-propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 16 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 - CF₃COO]⁺ : 542.

Exemplo 67

3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-{3-[4-(3-Hidroxipropil)fenóxi]-propil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 13 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 - CF₃COO]⁺ : 542.

Exemplo 68

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(2-Hidroximetilfenóxi)-propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 514.

Exemplo 69

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(3-hidroximetilfenóxi)-propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN

(DMSO-d6) : δ 1,7 - 2,2 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 3,15 - 3,5 (m, 7H), 3,9 (m, 1H), 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 [M - CF₃COO]⁺ : 514

Exemplo 70

5 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(4-hidroxi metilfenóxi)-propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 17 mg, 16 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,5 (m, 3H); MS [M - CF₃COO]⁺ : 514.

Exemplo 71

5 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(2-hidroxi fenóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato,**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 24 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 8,85 (s, OH); MS [M - CF₃COO]⁺ : 500.

Exemplo 72

25 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(4-hidroxi fenóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 500.

Exemplo 73

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(3-hidroxfenóxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 7,5 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 500.

Exemplo 74

3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-pirrol-1-ilpropil)-1-azônia-bicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 21 mg, 22 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 457.

Exemplo 75

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(4-oxo-4-tien-2-ilbutil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 502.

Exemplo 76

3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(1-metil-[1H]-imidazol-2-il-sulfanil)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os

métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 26 mg, 25 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 504.

5 Exemplo 77

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(2-tien-2-iletil)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 430 mg, 54 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 460; p. f. 206° C.

Exemplo 78

15 **3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 600 mg, 77 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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); MS (M - Br)⁺ : 474; p. f. 138° C.

Exemplo 79

1-[3-(Benzotiazol-2-ilóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 23 mg, 21 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 541.

Exemplo 80

1-(3-Benziloxipropil)-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 498.

Exemplo 81

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[6-(4-fenilbutóxi)hexil]-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 560 mg, 60 %. ¹H- RMN (CDCl₃) : 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 [M - Br]⁺ : 582.

Exemplo 82

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(4-fenoxibutil)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 240 mg, 30 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆/CDCl₃) : 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 [M - Br]⁺ : 498; p. f. 161° C.

Exemplo 83

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabiciclo-[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 380 mg, 50 %. ¹H- RMN

(DMSO-d6) : 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 $[M - Br]^+$: 470; p. f. 48° C.

Exemplo 84

5 **1-(2-Benziloxietil)-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azônia biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 17 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,65 - 2,0 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,2 - 3,55 (m, 7H), 3,85 (m, 10 2H), 4,5 (s, 2H), 5,25 (m, 1,H), 7,0 (t, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,3 - 7,4 (m, 4H), 7,5 (m, 3H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 484.

Exemplo 85

15 **3(S)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 600 mg, 54 %. ¹H- RMN (DMSO-d6/CDCl3) : 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 $[M - Br]^+$: 484; p. f. 20 230° C.

Exemplo 86

4-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e a. O rendimento da etapa final foi de 290 mg, 60 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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); $[M - CF_3COO]^+$: 484; p. f. 168° C.

Exemplo 87

4-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo [2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos f e a. O rendimento da etapa final foi de 260 mg, 57 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 454; p. f. 195° C.

Exemplo 88

1-(3-fenoxipropil)-3(R)-(2,2-ditien-2-ilpropionilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos a e a. O rendimento da etapa final foi de 390 mg, 92 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 482; p. f. 170° C.

Exemplo 89

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 300 mg, 76 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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, 1F), 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 (M - Br)⁺ : 484; p. f. 219° C.

Exemplo 90

3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditienil-3-ilacetóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos o e a. O rendimento da etapa final foi de 300 mg, 77 %. ¹H- RMN

(DMSO-d6) : 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 [M - Br]⁺ : 474 ; p. f. 192° C.

5 Exemplo 91

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-il-acetóxi)-1-fenetil-1-azonzabiciclo[2,2,2] octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 63 mg, 48 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 454.

Exemplo 92

15 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-il-acetóxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azônia biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 75 mg, 55 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 468.

Exemplo 93

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(4-fenilbutil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 68 mg, 48 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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 [M -

$\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 482.

Exemplo 94

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(2-tien-2-iletil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

5 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 65 mg, 49 %. ^1H -RMN (DMSO- d_6) : δ 1,5 - 1,65 (m, 1H), 3,65 - 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 $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 460.

10 Exemplo 95

3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(4-fenoxibutil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 63 mg, 43 %. ^1H -RMN (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.

Exemplo 96.

20 **3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(2-fenoxietil)-3-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 72 mg, 52 %. ^1H -RMN (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.

Exemplo 97

1-[3-(4-Fluorofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-3-

ilacetóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 79 mg, 54 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,55 - 1,65 (m, 1H), 1,7 - 1,8 (m, 1H), 1,85 - 2,0 (m, 2H),
 5 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 [M - CF₃COO]⁺ : 502.

Exemplo 98

**3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(3-fenilalil)-1-
 10 azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos g e b. O rendimento da etapa final foi de 24 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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
 15 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,3 - 7,5 (m, 5H), 7,55 (m, 4H); MS [M - CF₃COO]⁺ : 502.

Exemplo 99

**1-(3-Fenilalil)-3(R)-(9-hidróxi-9[H]-fluoreno-9-
 20 carbanilóxi)-1-azônia-bicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 400 mg, 93 %, ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,35 - 1,50 (m, 1H), 1,60 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 7,95 (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),
 25 7,20 - 7,50 (m, 7H), 7,60 (m, 4H), 7,80 (m, 2H) ; MS [M - Br]⁺ : 452; p. f. 146° C.

Exemplo 100

**3(R)-(9-hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenóxi-
 propil)1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 690 mg, 83 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 470; p. f. 108° C.

Exemplo 101

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo [2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 170 mg, 74 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 440; p. f. 118° C.

Exemplo 102

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 460 mg, 96 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 456; p. f. 140° C.

Exemplo 103

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 15 mg, 15 %. ¹H- RMN

(DMSO-d6) : δ 1,45 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 7,7 - 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); MS [M - CF₃COO]⁺ : 482.

5 Exemplo 104

1-[3-(4-Fluorofenóxi)propil]-3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano; cloreto

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 440 mg, 94 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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; p. f. 142° C.

Exemplo 105

15 **1-[3-(2,4-Difluorofenóxi)propil]-3(R)-(9-hidróxi-9[H]-fluoreno-9[H]carbonilóxi)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 13 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,4 (m, 1H), 1,6 - 1,9 (m, 3H), 2,7, (m, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (d, 3H), 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 - CF₃COO]⁺ : 506.

Exemplo 106

25 **3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilaminopropil)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano.; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : δ 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 2,05 (m, 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.

Exemplo 107

3(R)-(9-hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-[3-(4-hidroxifenóxi)propil]-7-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 15 mg, 15 %. ¹H- RMN (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.

Exemplo 108

1-(2-Benziloxietil)-3(R)-(9-hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 470 mg, 96 %. ¹H- RMN (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; p. f. 86° C.

Exemplo 109

3(R)-(9-Hidróxi-9H-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-tienil-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 180 mg, 70 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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 - 3,20 (m, 2H), 3,25 - 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 [M - Br]⁺ : 460; p. f. 140° C.

Exemplo 110

3(R)-(9-Hidróxi-9H-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 80 mg, 40 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 (d, 2H); MS [M - CF₃COO]⁺ : 454.

Exemplo 111

3(R)-(9-Hidróxi-9H-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(4-fenilbutil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 74 mg, 35 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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, 7H), 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 [M - CF₃COO]⁺ : 468.

Exemplo 112

3(R)-(9-hidróxi-9H-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(2-tienil-2-iletil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 79 mg, 39 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 446.

Exemplo 113

3(R)-(9-Hidróxi-9H-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(4-fenoxibutil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 72 mg, 33 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 484.

10 Exemplo 114

3(R)-(9-Metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilalil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 200 mg, 76 %, ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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), 7,87 - 7,90 (m, 2H); MS [M - Br]⁺ : 450; p. f. 234° C.

Exemplo 115

20 **3(R)-(9-Metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 210 mg, 66 %, ¹H- RMN (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; p. f. 202° C.

Exemplo 116

3(R)-(9-Metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-

fenoxipropil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 210 mg, 61 %, ¹H- RMN (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; p. f. 204° C.

Exemplo 117

3(R)-(9-Metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,55 (m, 1H), 1,65 - 1,95 (m, 3H), 7,75 (s, 3H), 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.

Exemplo 118

3(R)-(9-Metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 19 %. ¹H- RMN (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.

Exemplo 119

1-[3-(4-fluorofenóxi)propil]-3(R)-(9-metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano: trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 23 mg, 23 %. ¹H- RMN (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.

Exemplo 120

5 **1-[3-(2,4-Difluorofenóxi)propil]-3(R)-(9-metil-9H-fluoreno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 20 mg, 19 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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), 10 7,05 (t, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 6H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,9 (d, 2H); Ms [M - CF₃COO]⁺: 504.

Exemplo 121

15 **3(R)-(9-Metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilaminopropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 19 %. ¹H- RMN (RMSO-d₆): 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), 3,75 - 3,45 (m, 6H), 3,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 20 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 - CF₃COO]⁺: 467.

Exemplo 122

25 **1-[3-(4-hidroxifenóxi)propil]-3(R)-(9-metil-9[H]-fluoreno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 22 mg, 22 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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 - CF₃COO]⁺: 484.

Exemplo 123

1-(2-Benziloxietil)-3(R)-(9-metil-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

5 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 17 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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 [M - CF₃COO]⁺: 468.

10 Exemplo 124

3(R)-(9,10-Diidroantraceno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 420 mg, 89 %, ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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, J1 = 1,8 Hz, J2 = 4,2 Hz), 5,02 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,25 - 7,43 (m, 11H), 7,48 - 7,55 (m, 2H); MS [M - Br]⁺: 438; p. f. 216° C.

15

Exemplo 125

20 **3(R)-(9,10-Diidroantraceno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 450 mg, 82 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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 [M - Br]⁺: 468; p. f. 157° C.

25

Exemplo 126

1-(4-Fenilbutil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-

azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 83 mg, 21 %, ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,50 - 2,0 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 3,05 - 3,65 (m, 7H), 3,80 (m, 7H), 5,0 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 7,10 - 7,45 (m, 11H), 7,45 - 7,60 (m, 2H); MS [M - Br]⁺ : 468; p. f. 95° C.

Exemplo 127

1-(2-Fenoxietil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-**azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 300 mg, 73 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,70 - 2,0 (m, 4H), 2,2 (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 [M - Br]⁺, 456; p. f. 200° C.

Exemplo 128

1-(3-Fenoxipropil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-**azoniabicyclo [2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 350 mg, 83 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺ : 470; p. f. 184° C.

Exemplo 129

1-Fenetil-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-**axoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 100 mg, 44 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - Br]⁺: 440.

Exemplo 130

5 **1-(4-oxo-4-fenilbutil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-9-azôniabicyclo[2,2,2]octano: trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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, 10 4H), 7,7 (d, 1H), 8,0 (d, 1H); MS [M - CF₃COO]⁺: 482.

Exemplo 131

1-[3-(4-Fluorofenóxi)propil]-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano, trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e b. O rendimento da etapa final foi de 18 mg, 18 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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, 2H); MS [M - CF₃COO]⁺: 488.

Exemplo 132

20 **1-[3-(2,4-Difluorofenóxi)propil]-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 14 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,95 (m, 4H), 2,05 - 2,2 (m, 3H), 3,1 - 3,55 (m, 7H), 25 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 [M - CF₃COO]⁺: 506.

Exemplo 133

1-(3-Fenilaminopropil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e b. O rendimento da etapa final foi de 17 mg, 17 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,65 - 2,0 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 3,0 - 3,5 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 5,0 (m, 7H), 5,3 (s, 1H), 6,65 (t, NH), 6,55 (m, 3H), 7,05 - 7,3 (m, 6H),
 5 7,35 - 7,55 (m, 4H); MS [M - CF₃COO]⁺ : 469.

Exemplo 134

1-[3-(4-hidroxi-fenóxi)propil]-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e b. O rendimento da etapa final foi de 21 mg, 20 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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),
 10 7,35 - 7,55 (m, 4H), 9,0 (s, OH); MS [M - CF₃COO]⁺ : 486.

Exemplo 135

15 **1-(2-Benziloxietil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 16 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,65 - 1,95 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 3,1 - 3,9 (m, 1OH), 4,5 (s,
 20 2H), 5,0 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,3 - 7,5 (m, 7H), 7,55 (t, 2H);
 MS [M - CF₃COO]⁺ : 470.

Exemplo 136

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 340 mg, 71 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,30 (m, 1H), 7,65 (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 [M - Br]⁺: 486; p. f. 219° C.

Exemplo 137

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

5 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 290 mg, 64 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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 [M - Br]⁺: 456; p. f. 221° C.

Exemplo 138

3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

15 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 310 mg, 97 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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 [M - Br]⁺: 476; p. f. 111° C.

20 Exemplo 139

3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 85 mg, 41 %. ¹H, RMN (DMSO-d₆): 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), 2,50 (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 [M - CF₃COO]⁺: 470.

Exemplo 140

3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(4-

fenilbutil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 84 mg, 38 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 484.

Exemplo 141

3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(2-tien-2-iletal)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 81 mg, 39 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 462.

Exemplo 142

3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(4-fenoxibutil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 83 mg, 37 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺ : 500.

Exemplo 143

3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos a e b. O rendimento da etapa final foi de 102 mg, 48 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 472.

Exemple 144

5 **1-[3-(4-Fluorofenóxi)propil]-3(R)-(9-hidróxi-9H-xanteno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 99 mg, 44 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): δ 1,3 (m, 7H), 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), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 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 [M - CF₃COO]⁺: 504.

Exemplo 145

15 **3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilalil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 25 mg, 12 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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 [M - CF₃COO]⁺: 468.

Exemplo 146

25 **3(R)-(9-Metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e a. O rendimento da etapa final foi de 110 mg. ¹H- RMN (DMSO-d₆): 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), 9,15 (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 [M - Br]⁺: 484; p. f. 195° C.

Exemplo 147

3(R)-(9-Metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

5 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 20 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,4 (m, 1H), 7,65 (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
10 [M - CF₃COO]⁺: 454.

Exemplo 148

3(R)-(9-Metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(2-fenoxyetil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

15 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 24 mg, 24 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 [M - CF₃COO]⁺: 470.

20 Exemplo 149

3(R)-(9-Metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(4-oxa-4-fenilbutil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 19 %. ¹H- RMN
25 (DMSO-d₆) : 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, 2H), 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 [M - CF₃COO]⁺: 496.

Exemplo 150

1-[3-(4-fluorofenóxi)propil]-3(R)-(9-metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 25 mg, 24 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,75 - 1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H),
 5 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 [M - CF₃COO]⁺ : 502.

Exemplo 151

10 **1-[3-(2,4-Difluorofenóxi)propil]-3(R)-(9-metil-9[H]-xanteno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : δ 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,75 - 1,95 (m, 2H), 1,9 (s, 3H),
 15 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 [M - CF₃COO]⁺ : 520.

Exemplo 152

3(R)-(9-Metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilaminopropil)-1-axoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

20 O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 16 mg, 15 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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,
 25 2H); MS [M - CF₃COO]⁺ : 483.

Exemplo 153

1-[3-(4-hidroxifenóxi)propil]-3(R)-(9-metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os

métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 19 mg, 18 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 - CF₃COO]⁺ : 500.

Exemplo 154

1-(2-Benziloxietil)-3(R)-(9-metil-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos c e b. O rendimento da etapa final foi de 14 mg, 14 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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), 4,5 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,3 - 7,5 (m, 9H); MS [M - CF₃COO]⁺ : 484.

Exemplo 155

1-(3-Fenoxipropil)-3(R)-(9[H]-tioxanteno-9-carbonilóxi)-1-azôniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 323 mg, 50 %. ¹H- RMN (DMSO-d₆) : 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 (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; p. f. 157° C.

Exemplo 156

1-(3-fenilalil)-3(R)-(10,11-Diidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5carbonilóxi)-1-axoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 250 mg, 94 %. ¹H- RMN (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 (dd duplo, 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; p. f. 132° C.

Exemplo 157

5 **1-(3-fenoxipropil)-3(R)-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepteno-5-carbonilóxi)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 290 mg, 94 %. ¹H- RMN (CDC13) : 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; p. f. 182° C.

15 Exemplo 158

3(R)-(5[H]-Dibenzo[a,d]ciclo-hepteno-5-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 180 mg, 56 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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 [M - Br]⁺: 480; p. f. 111° C.

Exemplo 159

25 **3(R)-(5[H]-Dibenzo[a,d]ciclo-hepteno-5-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azôniabiciclo[2,2,2]octano; brometo**

O composto do título foi sintetizado de acordo com os métodos d e a. O rendimento da etapa final foi de 210 mg, 68 %. ¹H- RMN (DMSO-d6) : 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); M5 [M - Br]⁺: 450; p. f. 248° C.

Os exemplos e 160 a 164 ilustram as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção e o procedimento para a sua preparação.

Exemplo 160

Preparação de um composição farmacêutica: tabletes

Formulação:

	Composto da presente invenção	5,0 mg
10	Lactose	113,6 mg
	Celulose microcristalina	28,4 mg
	Anidrido silícico leve	1,5 mg
	Estearato de magnésio	1,5 mg

Usando-se uma máquina misturadora, 15 g do composto da presente invenção foram misturados com 340,8 g de lactose e 85,2 g de celulose microcristalina. A mistura foi submetida à moldagem por compressão usando-se um compactador de rolo para dar um material comprimido parecido com flocos. O material comprimido parecido com flocos foi pulverizado usando-se um moinho de martelos e o material pulverizado foi peneirado através de uma peneira de trama 20. Uma porção de 4,5 g de anidrido silícico leve e 4,5 g de estearato de magnésio foram adicionados ao material peneirado e misturados. O produto misto foi submetido a uma máquina de fabricar tabletes equipada com um sistema matriz/punção de 7,5 mm de diâmetro, obtendo-se, deste modo, 3.000 tabletes, cada um tendo 150 mg de peso.

Exemplo 161

Preparação de uma composição farmacêutica: tabletes revestidos

Formulação:

	Composto da presente invenção	5,0 mg
	lactose	95,2 mg
	Amido de milho	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
5	Estearato de magnésio	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,3 mg
	Poliétileno glicol 6000	0,4 mg
	Dióxido de titânio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

10 Usando-se uma máquina de granulação de leito fluidizado, 15 g do composto da presente invenção foram misturados com 285,6 g de lactose e 122,4 g de amido de milho. Separadamente, 22,5 g de polivinilpirrolidona foram dissolvidos em 127,5 g de água para preparar uma solução aglutinante. Usando-se a uma máquina de granulação de leito
15 fluidizado, a solução aglutinante foi pulverizada na mistura acima para dar os granulados. Uma porção de 4,5 g de estearato de magnésio foi adicionada aos grânulos obtidos e misturada. A mistura obtida foi submetida a uma máquina fabricadora de tablete equipada com um sistema bicôncavo matriz/punção de 6,5 mm de diâmetro, obtendo-se deste modo, 3.000 tabletes, cada um tendo
20 150 mg de peso.

Separadamente, uma solução de revestimento foi preparada colocando-se em suspensão 6,9 g de Hidroxipropilmetilcelulose 2910, 1,2 g de polietileno glicol 6000, 3,3 g de dióxido de titânio e 2,1 g de talco purificado em 72,6 g de água. Usando-se um High Coated, os 3.000 tabletes
25 preparados acima foram revestidos com a solução de revestimento para dar os tabletes revestidos por película, cada um tendo 154,5 mg de peso.

Exemplo 162

Preparação de uma composição farmacêutica: inalante líquido

Formulação:

Composto da presente invenção 400 µg

Salmoura fisiológica 1 ml

5 Uma porção de 40 mg do composto da presente invenção foi dissolvida em 90 ml de salmoura fisiológica e a solução foi ajustada a um volume total de 100 ml com a mesma solução salina dispensada em porções de 1 ml em ampolas de 1 ml de capacidade e então esterilizada a 115° C por 30 minutos para dar o inalante líquido.

Exemplo 163

10 **Preparação de uma composição farmacêutica: inalante em pó**

Formulação:

Composto da presente invenção 200 µg

Lactose 4.000 µg

15 Uma porção de 20 g do composto da presente invenção foi uniformemente misturada com 400 g de lactose e uma porção de 200 mg da mistura foi embalada em um inalador de pó para uso exclusivo na produção de um inalante em pó.

Exemplo 164

20 **Preparação de uma composição farmacêutica: aerossol de inalação.**

Formulação:

Composto da presente invenção 200 µ g

Álcool etílico desidratado (Absoluto) 8.400 µg

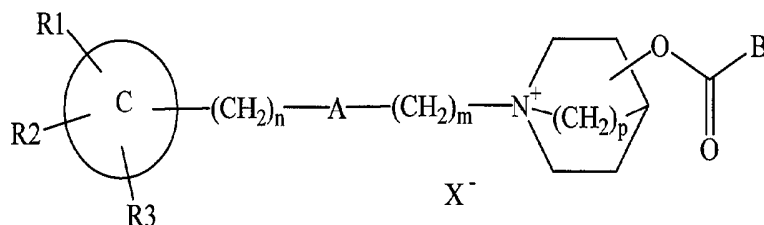
25 1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFC-134A) 46.810 µg

O ingrediente ativo concentrado é preparado pela dissolução de 0,0480 g do composto da presente invenção em 2,0160 g de álcool etílico. O concentrado é adicionado a um mecanismo de enchimento apropriado. O ingrediente ativo concentrado é dispensado no recipiente de aerossol, o

espaço superior do recipiente é purgado com nitrogênio ou vapor HFC-134A (os ingredientes de purgação não devem conter mais do que 1 ppm de oxigênio) e é selado com uma válvula. 11,2344 g de propelente HEC-134A é então enchido com pressão no recipiente selado.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula (I)



em que

5 © é um grupo fenila, pirrolila, tienila, furila, bifenila, naftalenila, 5,6,7,8-tetraidronaftalenila, benzo[1,3]dioxolila, imidazolila ou benzotiazolila;

10 R^1 , R^2 e R^3 , cada um, independentemente representa um átomo de hidrogênio ou halógeno, ou um grupo fenila, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^5$, $-NHCOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^4$ ou $-CF_3$, ou um grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado que pode ser opcionalmente substituído por um grupo hidróxi, em que R^4 e R^5 , cada um, representa independentemente um átomo de hidrogênio, grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado, ou juntos formam um anel alicíclico C_{3-10} ; ou R^1 e R^2 , juntos formam um anel aromático C_{6-14} ,
15 alicíclico C_{3-10} ou heterocíclico C_{3-10} ;

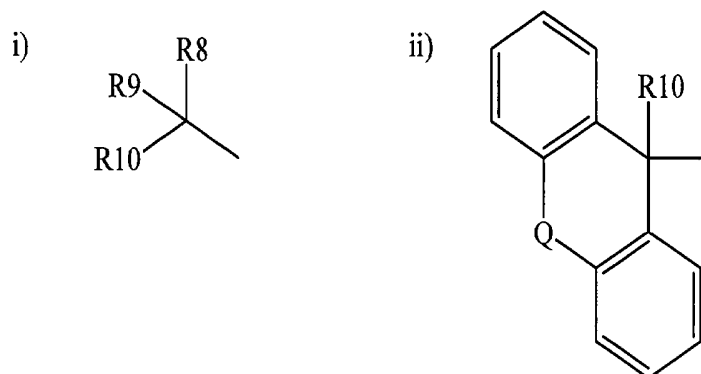
n é um número inteiro de 0 a 4;

20 A representa um grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7-$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ ou $-NR^6-$, em que R^6 e R^7 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado ou R^6 e R^7 juntos formam um anel alicíclico C_{3-10} ;

m é um número inteiro de 0 a 8; contanto que quando $m = 0$, A não seja $-CH_2-$;

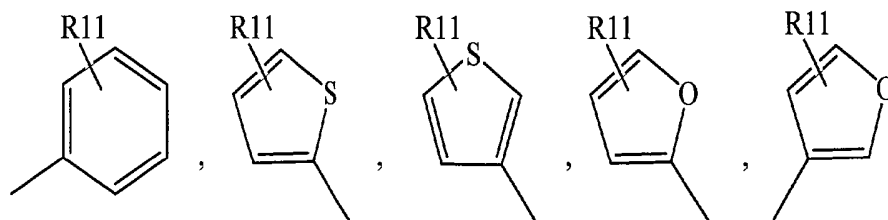
25 p é um número inteiro de 1 a 2 e a substituição no anel azoniabícíclico pode estar na posição 2, 3 ou 4 incluindo todas as configurações possíveis dos carbonos assimétricos;

B representa um grupo da fórmula i) ou ii) :



em que R^{10} representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi ou metila; e

R^8 e R^9 cada um, independentemente, representa



5 em que R^{11} representa um átomo de hidrogênio ou halógeno, ou um grupo alquila C_{1-8} reto ou ramificado e Q representa uma ligação simples, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ ou $-CH=CH-$, e

X representa um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que qualquer grupo alquila representado como R^1 a R^7 ou R^{11} contém de 1 a 4 átomos de carbono.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $p = 2$.

15 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que © representa um grupo fenila, pirrolila ou tienila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^1 , R^2 e R^3 cada um, independentemente,

representa um átomo de hidrogênio ou halógeno, ou um grupo hidróxi, metila, terc-butila, -CH₂OH, 3-hidroxipropila, -OMe, -NMe₂, -NHCOMe, -CONH₂, -CN, -NO₂, -COOMe ou -CF₃.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R¹, R² e R³, cada um, representa um átomo de hidrogênio ou halógeno ou um grupo hidróxi.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o átomo halógeno é flúor.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que A representa um grupo -CH₂-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NMe-, -O- ou -S-, n é 0 ou 1 e m é um número inteiro de 1 a 6.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que A representa um grupo -CH₂-, -CH=CH- ou -O- e m é 1, 2 ou 3.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o grupo azoniabicyclo é substituído no átomo de nitrogênio por um grupo 3-fenoxipropila, 2-fenoxietila, 3-fenilalila, fenetila, 3-fenilpropila, 4-fenilbutila, 3-[2-hidroxifenóxi]propila, 3-[4-fluorofenóxi]propila, 2-benziloxietila, 3-pirrol-1-ilpropila, 2-tien-2-iletela ou 3-tien-2-ilpropila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que B representa um grupo da fórmula (i) e R⁸ e R⁹ cada um, independentemente, representa um grupo fenila, 2-tienila, 3-tienila, 2-furila ou 3-furila e R¹¹ representa um átomo de hidrogênio.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que B representa um grupo da fórmula (ii) e Q representa uma ligação simples, um grupo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, ou um átomo de oxigênio.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 12, caracterizado pelo fato de que X representa um ânion de brometo, cloreto ou de trifluoroacetato.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o grupo azoniabicyclo é substituído na
5 posição 3.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o substituinte na posição 3 tem a configuração (R).

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R⁸ é diferente de R⁹ no grupo i), e o carbono assimétrico ao
10 qual R⁸ e R⁹ estão ligados tem a configuração (R).

17. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R⁸ é diferente de R⁹ no grupo i) e o carbono assimétrico ao qual R⁸ e R⁹ estão ligados tem a configuração (S).

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é um isômero simples.
15

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

3(R)-Difenilacetóxi-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano;
brometo

20 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(2,2-Difenilpropionilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]
octano; brometo

25 3(R)-(2-Hidróxi-2-fenila-2-tien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azônia-bicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(3-fenilalil)-1-azônia-
bicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azônia-
bicyclo[2,2,2]octano; brometo

- 3(R)-(2-Furan-2-il-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(2,2-Ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo
- 5 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-di-tien-2-ilacetóxi)-1-fenetil-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-di-tien-2-ilacetóxi)-1-(4-fenilbutil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo
- 10 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; brometo
- 1-[3-(4-Fluorofenóxi)propil]-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; cloreto
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-[3-(2-hidroxifenóxi)propil]-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato
- 15 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-pirrol-1-ilpropil)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano; trifluoroacetato
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(2-tien-2-iletíl)-1-azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azônia
- 20 biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 1-(2-Benziloxietil)-3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-azoniabiciclo [2,2,2]octano; trifluoroacetato
- 3(R)-(2-Hidróxi-2,2-ditien-3-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo [2,2,2]octano; brometo
- 25 1-(3-fenilalil)-3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azônia biciclo[2,2,2]octano; brometo
- 3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azoniabiciclo

[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

5 3(R)-(9-Metila-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenilalila)-1-azônia bicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Metila-9[H]-fluoreno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azônia bicyclo[2,2,2]octano; brometo

1-(4-Fenilbutil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2] octano; brometo

10 1-(2-Fenoxietil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2] octano; brometo

1-(3-Fenoxipropil)-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

15 1-Fenetil-3(R)-(9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2] octano; brometo

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azônia bicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Hidróxi-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; brometo

20 3(R)-(9-Hidróxi-9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azônia bicyclo[2,2,2]octano; brometo

3(R)-(9-Metila-9[H]-xanteno-9-carbonilóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azônia bicyclo[2,2,2]octano; brometo

25 20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que tem um valor de IC₅₀ para os receptores muscarínicos M₃ (Hm3) de menos do que 35 nM.

21. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, em uma mistura com um veículo ou diluente

farmaceuticamente aceitáveis.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

5 23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de ser para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

10 24. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de doença respiratória, urológica ou gastrointestinal.

15 25. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de doença respiratória, urológica ou gastrointestinal.

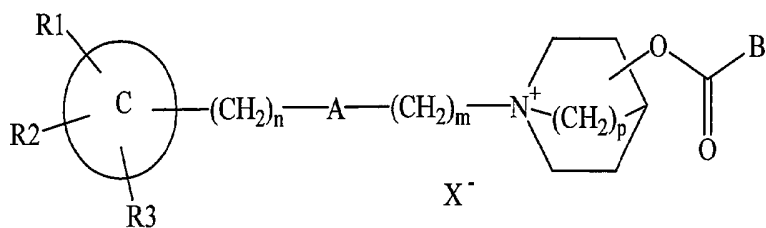
26. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite crônica, asma e rinite.

20 27. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite crônica, asma e rinite.

RESUMO

"COMPOSTOS ÉSTERES DE QUINUCLIDINA ÚTEIS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES M₃ MUSCARÍNICOS".

Um composto de acordo com a fórmula (I)



(I)

5

em que

© é um anel de fenila, um composto heteroaromático C₄ a C₉ contendo um ou mais heteroátomos ou um grupo naftalenila 5,6,7,8-tetraidronaftalenila ou bifenila, que apresenta alta afinidade quanto aos receptores M₃ muscarínicos (Hm₃).