

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **017627**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.01.30

(21) Номер заявки
201001645

(22) Дата подачи заявки
2008.05.13

(51) Int. Cl. **C07D 453/02** (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

**(54) ХИНУКЛИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ
МУСКАРИНОВОГО М3 РЕЦЕПТОРА**

(43) **2011.06.30**

(86) **PCT/GB2008/001647**

(87) **WO 2009/138707 2009.11.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE);
ПУЛМАДЖИН ТЕРАПЕУТИКС
(СИНЕРДЖИ) ЛИМИТЕД (GB)**

(56) WO-A-2008059245
WO-A-2006048225
WO-A-2004096800
US-A1-2002169208

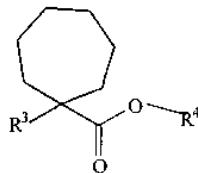
(72) Изобретатель:

**Форд Ронан Ли, Мэтер Эндрю
Найджел, Метэ Антонио, Булл Ричард
Джеймс, Скидмор Элизабет Энн (GB)**

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены конкретные соединения общей структурной формулы, приведенной ниже, в которой R³ представляет собой тиен-2-ил или фенил, возможно замещенный атомом фтора, R⁴ представляет собой замещенный 1-азабицикло[2.2.2]октан, содержащие их фармацевтические композиции и способ изготовления фармацевтических композиций. Также раскрыто их применение в терапии для лечения состояний, опосредованных М3 мускариновыми рецепторами, таких как хроническая обструктивная болезнь легких.

**B1****017627****017627****B1**

Настоящее изобретение относится к циклоалкилзамещенным алкиловым эфирам полициклических аминоспиртов, способу их получения, содержащим им фармацевтическим композициям, способу изготовления фармацевтических композиций, их применению в терапии и промежуточным соединениям, используемым при их получении.

Предшествующий уровень техники

Мускариновые рецепторы представляют собой семейство рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), имеющее пять членов семейства M_1 , M_2 , M_3 , M_4 и M_5 . Из пяти мускариновых подтипов три (M_1 , M_2 и M_3), как известно, демонстрируют физиологические действия в отношении человеческой легочной ткани.

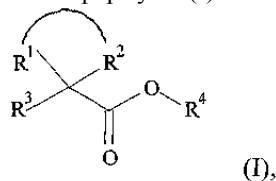
Парасимпатические нервы представляют собой основной путь для рефлекторной бронхоконстрикции в человеческих дыхательных путях и опосредуют тонус дыхательных путей путем высвобождения ацетилхолина на мускариновые рецепторы. Тонус дыхательных путей повышен у пациентов, страдающих респираторными расстройствами, такими как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), и по этой причине антагонисты мускариновых рецепторов разработаны для применения в лечении заболеваний дыхательных путей. Антагонисты мускариновых рецепторов, часто называемые в клинической практике антихолинергическими средствами, получили широкое признание в качестве терапии первой линии людей, страдающих COPD, и их применение подробно рассмотрено в литературе (например, Lee et al., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1, 223-229).

При использовании для лечения респираторных расстройств антагонисты мускариновых рецепторов типично вводят путем ингаляции. Тем не менее, при введении путем ингаляции значительная доля антагониста мускариновых рецепторов часто абсорбируется в системный кровоток, приводя в результате к побочным эффектам, таким как сухость во рту. Дополнительно, большая часть мускариновых антагонистов обладает относительно короткой длительностью действия, приводя к необходимости их введения несколько раз в течение суток. Такая схема введения несколько раз в течение суток не только не удобна для пациента, но также представляет значительный риск неправильного лечения ввиду не соблюдения пациентом схемы лечения, связанной с частым повторяющимся приемом дозы.

Таким образом, сохраняется потребность в новых соединениях, которые способны блокировать мускариновые рецепторы. В частности, существует потребность в новых мускариновых антагонистах, которые обладают высокой эффективностью и уменьшенными системными побочными действиями при введении путем ингаляции. Кроме того, существует потребность в новых мускариновых антагонистах, которые демонстрируют длительное действие при дозировании путем ингаляции и которые подлежат введению один раз или дважды в сутки.

В WO 98/04517 описаны сложные эфиры арилциклопропан-, арилциклобутан-, арилциклопентан- и арилциклогексан-карбоновых кислот, обладающие антимускариновой активностью в отношении гладкой мускулатуры мочевого пузыря.

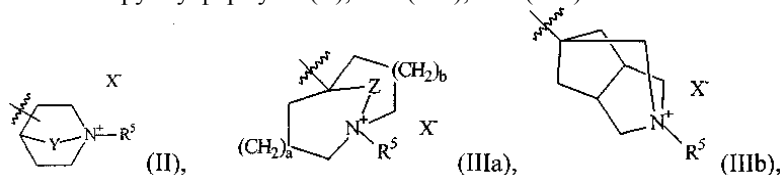
Находящаяся на одновременном рассмотрении заявка на изобретение авторов данного изобретения РСТ/GB2007/004350 относится к соединениям формулы (I)



где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они оба непосредственно присоединены, образуют 7-членное алифатическое карбоциклическое кольцо, которое может быть возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$, $N(C_{1-6}алкил)_2$ и $C_{1-6}алкила$, где $C_{1-6}алкил$ может быть возможно замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена и гидроксила;

R^3 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых может быть возможно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, циано, нитро, SH , $S(O)_{0-2}R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} и $C_{1-6}алкила$, где $C_{1-6}алкил$ может быть возможно замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, $C_{1-6}алкокси$, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$;

R^4 представляет собой группу формулы (II), или (IIIa), или (IIIb)



где Y представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$, и замещение по кольцу в группе (II)

азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(3-фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклопентанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклопентанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-(пиразин-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-[1-(3-фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(пиразин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-[1-(3-фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-фторпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(2-метилпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

X; (R)-1-фенилкарбамоилметил-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(2-фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(2,3-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[2-(4-фторфенокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридазин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-фторпиридин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[2-(пиридин-3-ил-окси)этил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(6-метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(о-толилкарбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

X; (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(2-пиразин-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана

(S)-1-(3-феноксипропил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-{[2-(3-фторфенокси)этилкарбамоил]метил}-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-1-[(3,5-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[2-(4-метоксибензилокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

X; (R)-1-(2-фенилэтилоксиэтил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана

(R)-1-[(2,6-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

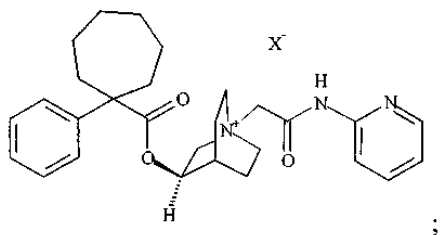
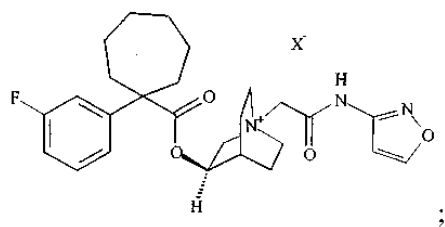
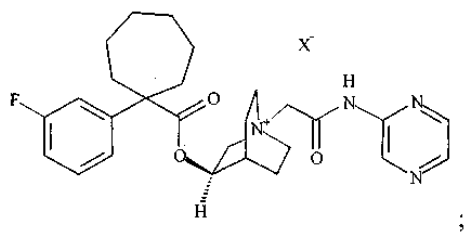
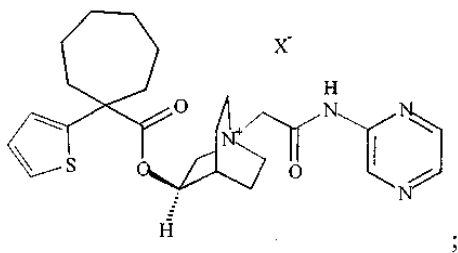
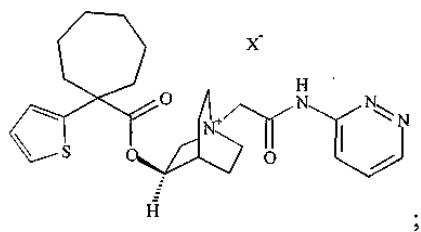
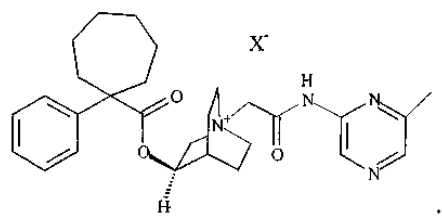
(R)-1-[(метилфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана X;

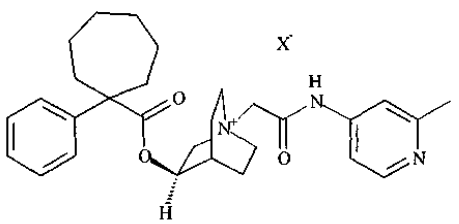
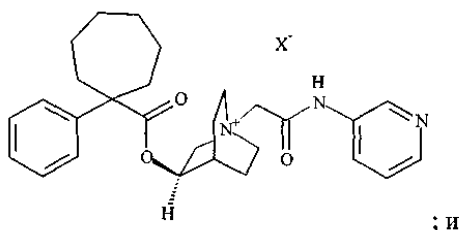
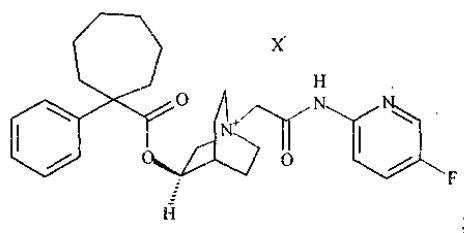
(R)-1-[3-(4-цианофенокси)пропил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(2,5-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[2-(4-цианобензилокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[(6-трифторметилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-1-
 азониа-бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(4-метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(5-хлорпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(паратолилкарбамоилметил)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(метатолилкарбамоилметил)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-(оксазол-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(6-метилпиридазин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(5-цианопиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-5-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(3-фторпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(3-фторпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{2-[(пиразин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-([1,2,4]тиадиазол-5-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{3-[(пиридин-2-карбонил)амино]пропил}-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-1-[(6-метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{2-[(пиридин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X и
 (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(3-пиридин-4-ил-пропил)-1-азониа-
 бицикло[2.2.2]октана X;

где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты.

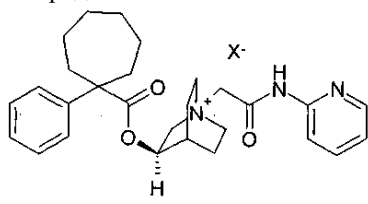
Соединения формулы (I), на которые ссылались выше, и соединения по настоящему изобретению включают анион X, связанный с положительным зарядом на четвертичном атоме азота. Анион X может представлять собой любой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной (например, бивалентной) кислоты. В воплощении изобретения X может представлять собой анион неорганической кислоты, например хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат или фосфат; или анион подходящей органической кислоты, например ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, метансульфонат, пара-толуолсульфонат, бензолсульфонат, нападизилат (нафталин-1,5-дисульфат) (например, геминападизилат), 2,5-дихлорбензолсульфонат, 1-гидрокси-нафталин-2-сульфонат или ксинафоат (1-гидрокси-2-нафтоат).

В соответствии с изобретением также предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

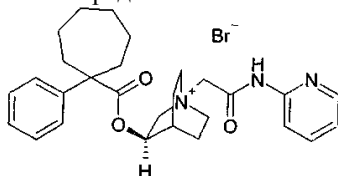




где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты. В одном воплощении соединение представляет собой



где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты. В еще одном воплощении соединение представляет собой



В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, как определено ранее, вместе с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

В одном воплощении фармацевтическая композиция подходит для легочного введения.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ изготовления фармацевтической композиции, при котором соединение по настоящему изобретению, как определено ранее, смешивают с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению, как определено ранее, в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении хронической обструктивной болезни легких или астмы.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения хронической обструктивной болезни легких или астмы у теплокровного животного, такого как человек, при котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения по настоящему изобретению, как определено ранее.

В еще одном аспекте изобретения предложен фармацевтический продукт, содержащий в комбинации первый активный ингредиент, который представляет собой соединение по настоящему изобретению, как определено ранее, и по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из

- ингибитора фосфодиэстеразы,
- агониста β_2 -адренорецептора,
- модулятора функции хемокинового рецептора,
- ингибитора киназной функции,

ингибитора протеазы,
 стероидного агониста глюкокортикоидного рецептора и
 нестероидного агониста глюкокортикоидного рецептора.

В одном воплощении по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент представляет собой ингибитор киназной функции, выбранный из ингибитора p38 киназы и ингибитора IKK (IkB киназный комплекс).

В еще одном аспекте изобретения предложен фармацевтический продукт, содержащий в комбинации первый активный ингредиент, который представляет собой соединение по настоящему изобретению, как определено ранее, и по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, который представляет собой агент, модулирующий ядерный рецептор гормона.

В одном воплощении агент, модулирующий ядерный рецептор гормона, представляет собой PPAR (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом).

Понятно, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, например гидратированной, а также несольватированной формах. Понятно, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Таутомеры и их смеси также образуют аспект настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению демонстрируют благоприятные фармацевтические свойства. Например, соединения по изобретению демонстрируют активность в качестве антагонистов мускариновых рецепторов, в частности мускариновых M₃ рецепторов. Кроме того, соединения также демонстрируют желаемые свойства связывания белков плазмы крови. Связывание белков плазмы крови может представлять собой благоприятное свойство соединений, вводимых путем ингаляции, поскольку оно может ослаблять влияние любого системного действия, которое соединение может оказывать.

Соединения по изобретению обладают активностью в качестве фармацевтических агентов, в частности в качестве антихолинергических агентов, включая антагонистов мускариновых рецепторов (M₁, M₂ и M₃), в частности антагонистов M₃. Заболевания и состояния, которые можно лечить указанными соединениями, включают:

1) дыхательные пути: обструктивные заболевания дыхательных путей, включающие астму, включая бронхиальную, аллергическую, наследственную, приобретенную, астму, вызванную физическими нагрузками, астму, вызванную приемом лекарств (включая астму, вызванную аспирином и NSAID (нестероидные противовоспалительные средства)), и астму, вызванную пылью, как перемежающуюся, так и персистирующую, и всех тяжести, и другие случаи гиперчувствительности дыхательных путей; хроническое обструктивное заболевание легких (COPD); бронхит, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктаз; муковисцидоз; саркоидоз; экзогенный аллергический альвеолит и родственные заболевания; аллергический пневмонит (hypersensitivity pneumonitis); легочный фиброз, включая криптогенный фиброзирующий альвеолит, идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброз, осложняющий противоопухолевую терапию, и хроническую инфекцию, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнения трансплантации легких; сосудистые и тромботические расстройства сосудистой сети легких и легочную гипертензию; противокашлевую активность, включая лечение хронического кашля, ассоциированного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенного кашля; острый и хронический ринит, включая лекарственный ринит, и вазомоторный ринит; круглогодичный и сезонный аллергический ринит, включая нервный ринит (сенная лихорадка); полипоз носа; острую вирусную инфекцию, включая простуду, и инфекцию, обусловленную респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, коронавирусом (включая SARS (тяжелый острый респираторный синдром)) и аденовирусом;

2) кости и суставы: артриты, ассоциированные с или включающие остеоартрит/остеоартроз, первичный и вторичный относительно, например, врожденной дисплазии тазобедренного сустава; шейный и поясничный спондилит, и боль в нижней части спины и шее; ревматоидный артрит и юношеский ревматоидный артрит; серонегативные спондилоартропатии, включая анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, реактивный артрит и недифференцированную спондилоартропатию; септический артрит и другие связанные с инфекциями артропатии и костные расстройства, такие как туберкулез, включая болезнь Потта и полиартрит Понсе; острый и хронический вызванный кристаллами синовит, включая подагру, болезнь отложения пирофосфата кальция и связанное с отложением апатита кальция воспаление сухожилий, синовиальной сумки и синовиальной полости; болезнь Бехчета; первичный и вторичный синдром Шегрена; системный склероз и ограниченную склеродерму; системную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани и недифференцированное заболевание соединительной ткани; воспалительные миопатии, включающие дерматомиозит и полимиозит; ревматическую полимиалгию; юношеский артрит, включая идиопатические воспалительные артриты совместного распределения и ассоциированные синдромы, и ревматическую атаку и ее системные осложнения; васкулиты, включая гигантоклеточный артериит, синдром Такаясу, синдром Чарга-Стросса, нодозный полиартериит, микроскопический полиартериит и васкулитиды, ассоциированные с вирусной инфекцией, реакцией гиперчувствительности, криоглобулинами и парапротеинами; боль в нижней части спины; семейную

средиземноморскую лихорадку, синдром Макла-Уэлса и семейную ирландскую лихорадку, болезнь Ку-кучи; вызванные лекарствами артралгии, тендониты и миопатии;

3) боль и ремоделирование соединительной ткани при скелетно-мышечных расстройствах, вызванных повреждением [например, спортивные травмы] или заболеванием: артриты (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра или кристаллическая артропатия), другое заболевание суставов (такое как дегенерация межпозвоночного диска или дегенерация височно-нижнечелюстного сустава), ремоделирование кости (такое как остеопороз, болезнь Педжета или остеонекроз), полихондрит, склеродерма, смешанное расстройство соединительной ткани, спондилоартропатии или болезнь периодонта (такая как парадонтоз);

4) кожа: псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит или другие экзематозные дерматозы и реакции гиперчувствительности замедленного типа; фито- и фотодерматит; себорейный дерматит, герпетиформный дерматит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, гангренозная пиодермия, кожный саркоид, дискоидная красная волчанка, пузырчатка, пемфигоид, буллезный эпидермоид, крапивница, болезнь Квинке, васкулит, токсические эритемы, кожные эозинофилии, очаговая алопеция, алопеция по мужскому типу, синдром Свита, синдром Вебера-Кристиана, полиморфная эритема; целлюлит как инфекционный, так и не инфекционный; панникулит; кожные лимфомы, немеланомный рак кожи и другие диспластические поражения; вызванные лекарствами расстройства, включая локальные лекарственные сыпи;

5) глаза: блефарит; конъюнктивит, включая хронический и весенний аллергический конъюнктивит; воспаление радужной оболочки глаза; передний и задний увеит; хориоидит; аутоиммунные; дегенеративные или воспалительные расстройства, поражающие сетчатку глаза; офтальмит, включая симпатический офтальмит; саркоидоз; инфекции, включая вирусные, грибковые и бактериальные;

6) желудочно-кишечный тракт: глоссит, гингивит, периодонтит; эзофагит, включая рефлюкс-эзофагит; эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, колит, включая неспецифический язвенный колит, проктит, анальный зуд; целиакия, синдром раздраженной толстой кишки и пищевые аллергии, которые могут оказывать действия на расстоянии от кишечника (например, мигрень, ринит или экзема);

7) брюшная полость: гепатит, включая аутоиммунный, алкогольный и вирусный; фиброз и цирроз печени; холецистит; панкреатит как острый, так и хронический;

8) мочеполовой тракт: нефрит, включая интерстициальный и гломерулонефрит; нефротический синдром; цистит, включая острый и хронический (интерстициальный) цистит и язву Ханнера; острый и хронический уретрит, простатит, эпидидимит, оофорит и сальпингит; вульвовагинит; болезнь Пейрони; эректильная дисфункция (у мужчин и женщин);

9) отторжение аллотрансплантата: острое и хроническое после, например, трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи или роговицы или после переливания крови; или хроническое заболевание трансплантат против хозяина;

10) ЦНС (центральная нервная система): болезнь Альцгеймера и другие дементные расстройства, включая CJD (болезнь Крейтцфельда-Якоба) и nvCJD (новый вариант CJD); амилоидоз; рассеянный склероз и другие демиелинизирующие синдромы; церебральный атеросклероз и васкулит; височный артрит; миастения гравис; острая и хроническая боль (острая, перемежающаяся или персистирующая, центральная или периферическая), включая висцеральную боль, головную боль, мигрень, невралгию тройничного нерва, атипичную лицевую боль, боль суставов и костей, боль, возникающую в результате инвазии рака и опухоли, нейропатические болевые синдромы, включая диабетическую, постгерпетическую и ассоциированную с HIV (ВИЧ, вирус иммунодефицита человека) нейропатию; нейросаркоидоз; осложнения центральной и периферической нервной системы после злокачественных, инфекционных или аутоиммунных процессов;

11) другие аутоиммунные и аллергические расстройства, включая тиреоидит Хашимото, диффузный токсический зоб, болезнь Аддисона, сахарный диабет, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, эозинофильный фасцит, гипер-IgE синдром, антифосфолипидный синдром;

12) другие расстройства с воспалительным или иммунологическим компонентом, включая синдром приобретенного иммунодефицита (AIDS), лепру, синдром Сезари и паранеопластические синдромы;

13) сердечно-сосудистая система: атеросклероз, поражающий коронарное и периферическое кровообращение; перикардит; миокардит, воспалительные и аутоиммунные кардиомиопатии, включая миокардиальный саркоид; ишемические реперфузионные повреждения; эндокардит, вальвулит и аортит, включая инфекционный (например, сифилитический); васкулиты; расстройства проксимальных и периферических вен, включая флебит и тромбоз, включая тромбоз глубоких вен и осложнения варикозного расширения вен.

14) онкология: лечении обычных видов рака, включая опухоли предстательной железы, молочной железы, легкого, яичника, поджелудочной железы, кишечника и толстой кишки, желудка, кожи и головного мозга, и злокачественные образования, поражающие костный мозг (включая лейкемии) и лимфопролиферативную систему, такие как ходжкинская и неходжкинская лимфома; включая профилактику и лечение метастатического заболевания и рецидивов опухолей, и паранеопластические синдромы;

15) желудочно-кишечный тракт: целиакия, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, микроскопический колит, недетерминантный колит, болезнь раздраженной толстой кишки, синдром раздраженной толстой кишки, невоспалительная диарея, пищевые аллергии, который оказывают действие на расстоянии от кишки, например мигрень, ринит и экзема.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, термин "терапия" также включает "профилактику". Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует рассматривать соответствующим образом.

Для применения соединения по изобретению для терапевтического лечения теплокровного животного, такого как человек, указанный ингредиент обычно готовят в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической композиции.

Таким образом, в еще одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, как определено ранее, и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель. В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ изготовления указанной композиции, включающий смешивание активного ингредиента с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем. В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция, например, содержит от 0,05 до 99 мас.%, например от 0,05 до 80 мас.%, например от 0,10 до 70 мас.%, например от 0,10 до 50 мас.% активного ингредиента, где все проценты по массе основаны на массе всей композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть введены стандартным образом при болезненном состоянии, которое желательно лечить, например, при помощи местного (такого как в легкое и/или дыхательные пути, или на кожу), перорального, ректального или парентерального введения. Для этих задач соединения по изобретению могут быть приготовлены при помощи способов, известных в области техники, в форме, например, аэрозолей, сухих порошковых препаратов, таблеток, капсул, сиропов, порошков, гранул, водных или маслянистых растворов или суспензий, (жидких) эмульсий, диспергируемых порошков, суппозиторий, мазей, кремов, капель и стерильных инъектируемых водных или маслянистых растворов или суспензий.

Подходящая фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой фармацевтическую композицию, подходящую для перорального введения в стандартной лекарственной форме, например в виде таблетки или капсулы, которая содержит от 0,1 мг до 1 г активного ингредиента.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой композицию, подходящую для внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции. Каждый пациент может получать, например, внутривенную, подкожную или внутримышечную дозу от 0,01 до 100 мг/кг соединения, предпочтительно в диапазоне от 0,1 до 20 мг/кг по изобретению, где композицию вводят от 1 до 4 раз в сутки. Внутривенная, подкожная и внутримышечная доза может быть введена путем болюсного введения. Альтернативно, внутривенная доза может быть введена путем непрерывной инфузии в течение периода времени. Альтернативно, каждый пациент получает суточную дозу для перорального введения, которая приблизительно эквивалентна суточной дозе для парентерального введения, где композицию вводили от 1 до 4 раз в сутки.

Еще одна подходящая фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой композицию, подходящую для ингалируемого введения, где ингаляция представляет собой особенно полезный способ для введения соединения по изобретению при лечении респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) или астма. При введении путем ингаляции соединения по настоящему изобретению могут быть использованы эффективно в дозах, находящихся в мкг диапазоне, например, от 0,1 до 500 мкг, от 0,1 до 50 мкг, от 0,1 до 40 мкг, от 0,1 до 30 мкг, от 0,1 до 20 мкг, от 0,1 до 10 мкг, от 5 до 10 мкг, от 5 до 50 мкг, от 5 до 40 мкг, от 5 до 30 мкг, от 5 до 20 мкг, от 5 до 10 мкг, от 10 до 50 мкг, от 10 до 40 мкг, от 10 до 30 мкг или от 10 до 20 мкг активного ингредиента.

В одном воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, как определено ранее, вместе с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем, которая изготовлена для ингалируемого введения.

При введении путем ингаляции устройства дозированных ингаляторов могут быть использованы для введения активного ингредиента, диспергируемого в подходящем пропелленте, и с добавлением или без дополнительных эксципиентов, таких как этанол, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества или стабилизаторы. Подходящие пропелленты включают углеводородные, хлорфторуглеродные и гидрофторалкановые (например, гептафторалкан) пропелленты или смеси любых таких пропеллентов. Предпочтительные пропелленты представляют собой P134a и P227, каждый из которых может быть использован самостоятельно или в комбинации с другими пропеллентами и/или поверхностно-активным веществом, и/или другими эксципиентами. Распыляемые водные суспензии или, предпочтительно, растворы, также могут быть использованы, с регулированием pH и/или тоничности или без него, в виде композиций со стандартной дозой или множеством доз.

Сухие порошкообразные ингаляторы могут быть использованы для введения активного ингредиента, самостоятельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, в последнем случае в

виде тонкоизмельченного порошка или в виде упорядоченной смеси. Сухой порошковый ингалятор может представлять собой однодозовый или содержащий множество доз ингалятор и может использовать сухой порошок или капсулу, содержащую порошок.

Дозированный ингалятор, небулайзер и сухой порошковый ингалятор хорошо известны и имеется большое разнообразие таких устройств.

Таким образом, изобретение также относится к комбинированным способам терапии, при которых соединение по изобретению или фармацевтическую композицию или препарат, содержащий соединение по изобретению, вводят одновременно или последовательно, или в виде комбинированного препарата с другим терапевтическим агентом или агентами для лечения одного или более чем одного из перечисленных состояний.

В частности, для лечения воспалительных заболеваний, таких как (но не ограничиваясь ими) ревматоидный артрит, остеоартрит, астма, аллергический ринит, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), псориаз и воспалительное заболевание кишечника, соединения по изобретению могут быть комбинированы с агентами, перечисленными ниже.

Нестероидные противовоспалительные агенты (далее NSAID), включающие неселективные ингибиторы циклооксигеназы COX-1/COX-2 при местном или системном применении (такие как пироксикам, диклофенак, пропионовые кислоты, такие как напроксен, флурбипрофен, фенпрофен, кетопрофен и ибупрофен, фенаматы, такие как мефенамовая кислота, индометацин, сулиндак, азапропазон, пиразолоны, такие как фенилбутазон, салицилаты, такие как аспирин); избирательные ингибиторы COX-2 (такие как мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, лумарококсиб, парекоксиб и эторикоксиб); ингибирующие циклооксигеназу доноры окиси азота (CINOD); глюкокортикостероиды (вводимые местным, пероральным, внутримышечным, внутривенным или внутрисуставным путями); метотрексат; лефлуномид; гидроксихлорхин; d-пеницилламин; ауранофин или другие препараты на основе золота для парентерального или перорального введения; обезболивающие средства; диацереин; средства внутрисуставной терапии, такие как производные гиалуроновой кислоты; и пищевые добавки, такие как глюкозамин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединений по изобретению с цитокином, или агонистом, или антагонистом цитокиновой функции (включая агенты, которые действуют на сигнальные цитокиновые пути, такие как модуляторы системы SOCS), включая альфа-, бета- и гамма-интерфероны; инсулиноподобный фактор роста I (IGF-1); интерлейкины (IL), включая IL1-17, и интерлейкиновые антагонисты или ингибиторы, такие как анакинра; ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), такие как моноклональные антитела против TNF (например, инфликсимаб; адалимумаб и CDP-870) и антагонисты рецептора TNF, включая молекулы иммуноглобулина (такие как этанерцепт) и низкомолекулярные агенты, такие как пентоксифиллин.

Дополнительно, изобретение относится к комбинации соединения по изобретению с моноклональным антителом, направленным против B-лимфоцитов (таким как CD20 (ритуксимаб), MRA-aIL16R и T-лимфоцитов, CTLA4-Ig, NuMax II-15).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с модулятором хемотаксической рецепторной функции, таким как антагонист CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (для семейства C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5 (для семейства C-X-C) и CX3CR1 для семейства C-X₃-C.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с ингибитором матричных металлопротеиназ (MMP), т.е. стромелизинами, коллагеназами и желатиназами, а также агреканиназой; в частности коллагеназой-1 (MMP-1), коллагеназой-2 (MMP-8), коллагеназой-3 (MMP-13), стромелизином-1 (MMP-3), стромелизином-2 (MMP-10) и стромелизином-3 (MMP-11), и MMP-9, и MMP-12, включая агенты, такие как доксоциклин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с ингибитором биосинтеза лейкотриенов, ингибитором 5-липоксигеназы (5-LO) или антагонистом белка-активатора 5-липоксигеназы (FLAP), таким как зилеутон; ABT-761; фенфлеутон; тепоксалин; Abbott-79175; Abbott-85761; а N-(5-замещенный)-тиофен-2-алкилсульфонамид; 2,6-ди-трет-бутилфеноолгидразоны; метокситетрагидропираны, такие как Zepesa ZD-2138; соединение SB-210661; пиридинилзамещенное 2-цианонафталиновое соединение, такое как L-739,010; 2-цианохинолиновое соединение, такое как L-746,530; или индольное или хинолиновое соединение, такое как MK-591, MK-886 и BAY x 1005.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с антагонистом рецептора лейкотриенов (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄, выбранным из группы, состоящей из фенотиазин-3-1-ов, таких как L-651,392; амидиносоединений, таких как CGS-25019c; бензоксаламинов, таких как онтазоласт; бензолкарбоксимидамидов, таких как BIII 284/260; и соединений, таких как зафирлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A) и BAY x 7195.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с ингибитором фосфодиэстеразы (PDE), таким как метилксантин, включая теofilлин и аминофиллин; селективный ингибитор изофермента PDE, включая ингибитор PDE4, ингибитор изоформы PDE4D или ингибитор PDE5.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с антагонистом гистаминового рецептора 1 типа, таким как цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемизол, азеластин, левокабастин, хлорфенирамин, прометазин, циклизин или мизоластин; применяемые перорально, местно или парентерально.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с ингибитором протонного насоса (таким как омепразол) или гастропротективным антагонистом гистаминового рецептора 2 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с антагонистом гистаминового рецептора 4 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с сосудосуживающим симпатомиметиком, представляющим собой агонист альфа-1/альфа-2 адренорецептора, таким как пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, нафазолина гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, тетрагидрозолина гидрохлорид, ксилометазолина гидрохлорид, трамазолина гидрохлорид или этилнорэпинефрина гидрохлорид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с агонистом бета-адренорецептора (включая бета-рецептор подтипов 1-4), таким как изопреналин, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталин, орципреналин, битолтерола мезилат или пирбутерол, или индакатерол, или их хиральный энантиомер.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с хромоном, таким как натрия кромогликат или недокромил натрия.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с глюкокортикоидом, таким как флунизолид, триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклезонид или мометазона фуруат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с агентом, модулирующим ядерный рецептор гормона, такой как PPAR (рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с иммуноглобулином (Ig) или препаратом Ig, или антагонистом, или антителом, модулирующим функцию Ig, таким как антитело против IgE (например, омализумаб).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с другим противовоспалительным агентом, применяемым системно или местно, таким как талидомид или его производное, ретиноид, дитранол или кальципотриол.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с комбинацией аминосалицилатов и сульфамида, такого как сульфасалазин, месалазин, балсалазид и олсалазин; и иммуномодулирующих агентов, таких как тиопурины, и кортикостероидов, таких как будесонид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с антибактериальным агентом, таким как производное пенициллина, тетрациклин, макролид, бета-лактам, фторхинолон, метронидазол, ингалируемый аминокликозид; противовирусный агент, включая ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, цидофовир, амантадин, римантадин, рибавирин, занамавир и оселтамавир; ингибитором протеазы, таким как индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир; нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как диданозин, ламивудин, ставудин, залцитабин или зидовудин; или нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как невирапин или эфавиренз.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с сердечно-сосудистым агентом, таким как блокатор кальциевых каналов, блокатор бета-адренорецептора, ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина-2; агентом, снижающим уровень липидов, таким как статин или фибрат; модулятором морфологии клеток крови, таким как пентоксифиллин; тромболитическим агентом или антикоагулянтом, таким как ингибитор агрегации тромбоцитов.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с агентом, действующим в отношении CNS (центральной нервной системы), таким как антидепрессант (такой как сертралин), лекарство против болезни Паркинсона [такое как депренил, L-допа, ропинирол, прамипексол, ингибитор МАОВ (моноаминоксидазы В), такой как селегин и разагилин, ингибитор comP, такой как тасмар, ингибитор A-2, ингибитор обратного захвата дофамина, антагонист NMDA (N-метил-D-аспартатный рецептор), никотиновый агонист, дофаминовый агонист или ингибитор нейрональной синтазы окиси азота] или лекарство против болезни Альцгеймера, такое как донепезил, ривастигмин, такрин, ингибитор COX-2, пропентофиллин или метрифонат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с агентом для лечения острой или хронической боли, таким как обезболивающее средство центрального или периферического действия (например, опиоид или его производное), карбамазепин, фенитоин, натрия вальпроат, амитриптилин или другой(ие) антидепрессант(ы), парацетамол или нестероидный противовоспалительный агент.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с используемым парентерально или местно (включая ингаляцию) обезболивающим агентом, таким как лигнокаин или его производное.

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с агентом против остеопороза, включая гормональный агент, такой как ралоксифен, или бифосфонат, такой как алендронат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с: (1) ингибитором триптазы; (2) антагонистом фактора активации тромбоцитов (PAF); (3) ингибитором интерлейкин-конвертазы (ICE); (4) ингибитором IMPDH (инозинмонофосфатдегидрогеназы); (5) ингибиторами молекул адгезии, включая антагонист VLA-4; (6) катепсином; (7) киназным ингибитором, таким как ингибитор тирозинкиназы (таких как Btk, Itk, Jak3 или MAP, например гефитиниб или иматиниба мезилат), ингибитором сериновой/треониновой киназы (таким как ингибитор MAP киназы, такой как p38, JNK, протеинкиназы A, B или C, или IKK), или киназы, вовлеченной в регуляцию клеточного цикла (такой как циклинзависимая киназа); (8) ингибитором глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы; (9) антагонистом кининового-B1- или B2-рецептора; (10) противоподагрическим средством, например колхицином; (11) ингибитором ксантиноксидазы, например аллопуринолом; (12) урикозурическим агентом, например пробенецидом, сульфинпиразоном или бензбромароном; (13) агентом, увеличивающим секрецию гормона роста; (14) трансформирующим фактором роста (TGFβ); (15) тромбоцитарным фактором роста (PDGF); (16) фактором роста фибробластов, например основным фактором роста фибробластов (bFGF); (17) колониестимулирующим фактором гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF); (18) капсаициновым кремом; (19) антагонистом тахикининового NK1 или NK3 рецептора, таким как NKP-608C, SB-233412 (талнелтант) или D-4418; (20) ингибитором эластазы, таким как UT-77 или ZD-0892; (21) ингибитором TNF-альфа конвертазы (TACE); (22) ингибитором индуцируемой синтазы окиси азота (iNOS); (23) молекулой, гомологичной хемоаттрактантному рецептору, экспрессирующемуся на клетках TH2 (такой как антагонист CRTH2); (24) ингибитором P38; (25) агентом, модулирующим функцию Toll-подобных рецепторов (TLR), (26) агентом, модулирующим активность пуринергических рецепторов, таким как P2X7; или (27) ингибитором активации фактора транскрипции, таким как NFκB, API или STATS.

Соединение по изобретению также может быть использовано в комбинации с существующим терапевтическим агентом для лечения рака, например, подходящие агенты включают:

(1) антипролиферативное/antineопластическое лекарственное средство или их комбинация, которая используется в медицинской онкологии, такое как алкилирующий агент (например, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан или нитрозомочевина); антиметаболит (например, антифолат, такой как фторпиримидин, такой как 5-фторурацил или тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабинозид, гидроксимочевина, гемцитабин или паклитаксел); противоопухолевый антибиотик (например, антрациклин, такой как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин или митрамицин); антимитотический агент (например, алкалоид барвинка, такой как винкристин, винбластин, виндесин или винорелбин, или таксоид, такой как таксол или таксотере); или ингибитор топоизомеразы (например, эпиподифиллотоксин, такой как этопозид, тенипозид, амсакрин, топотекан или камптотецин);

(2) цитостатический агент, такой как антиэстроген (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен или йодоксифен), понижающий регулятор эстрогенового рецептора (например, фулвестрант), антиандроген (например, бикалутамид, флутамид, nilутамид или ципротерона ацетат), антагонист LHRH (лютеинизирующий релизинг-гормон) или агонист LHRH (например, гoserелин, лейпрорелин или буферелин), прогестоген (например, мегестрола ацетат), ингибитор ароматазы (например, в виде анастрозола, летроззола, воразола или эксеместана) или ингибитор 5α-редуктазы, такой как финастерид;

(3) агент, ингибирующий инвазию раковых клеток (например, ингибитор металлопротеиназы, такой как маримастат, или ингибитор рецепторной функции урокиназного активатора плазминогена);

(4) ингибитор функции фактора роста, например антитело против фактора роста (например, антитело против erbB2 трастузумаб, или антитело против erbB1 цетуксимаб [C225]), ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор тирозинкиназы или ингибитор сериновой/треониновой киназы, ингибитор семейства фактора роста эпидермиса (например, семейство EGFR тирозинкиназного ингибитора, такого как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) или 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033)), ингибитор семейства тромбоцитарных факторов роста или ингибитор семейства фактора роста гепатоцитов;

(5) антиангиогенный агент, такой как агент, ингибирующий действия фактора роста эндотелия сосудов (например, антитело против фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб, соединение, раскрытое в WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 или WO 98/13354), или соединение, действующее посредством другого механизма (например, линомид, ингибитор интегриновой αvβ3 функции или ангиостатин);

(6) агент, повреждающий сосуды, такой как комбретагестатин A4, или соединение, раскрытое в WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 или WO 02/08213;

(7) агент, используемый в антисмысловой терапии, например агент, направленный на одну из перечисленных выше мишеней, такой как ISIS 2503, антисмысловой агент против *gas*;

(8) агент, используемый в способах генной терапии, например в способах по замене аберрантных генов, таких как способы с использованием аберрантного p53 или аберрантного BRCA1 или BRCA2, GDEPT (ген-направленная терапия пролекарством фермента), такие как способы с использованием цитозиндеаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и способы, усиливающие толерантность пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия, обеспечивающая мультилекарственную резистентность; или

(9) агент, используемый в иммунотерапевтическом способе, например способах *ex vivo* и *in vivo* для увеличения иммуногенности опухолевых клеток пациента, таких как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов, способы по уменьшению Т-клеточной толерантности, способы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как трансфицированных цитокинами дендритные клетки, способы с использованием трансфицированных цитокинами линий опухолевых клеток и способы с использованием антиидиотипических антител.

Фармацевтический продукт может представлять собой, например, фармацевтическую композицию, содержащую первый и дополнительный активный ингредиент в смеси. Альтернативно, фармацевтический продукт может, например, содержать первый и дополнительный активный ингредиент в отдельных фармацевтических препаратах, подходящих для одновременного, последовательного или раздельного введения пациенту, нуждающемуся в таком введении. Фармацевтический продукт особенно полезен в лечении респираторных заболеваний, таких как астма, COPD или ринит.

Примеры ингибитора фосфодиэстеразы, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте в соответствии с этим воплощением, включают ингибитор PDE4, такой как ингибитор изоформы PDE4D, ингибитор PDE3 и ингибитор PDE5. Примеры включают соединения

(Z)-3-(3,5-дихлор-4-пиридил)-2-[4-(2-инданилокси-5-метокси-2-пиридил)]пропеннитрил;
N-[9-амино-4-оксо-1-фенил-3,4,6,7-тетрагидропирроло[3,2,1-jk][1,4]бензодиазепин-3(R)-ил]пиридин-3-карбоксамид (CI-1044);

3-(бензилокси)-1-(4-фторбензил)-N-[3-(метилсульфонил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид;
(18-экзо)-5-[3-(бицикло[2.2.1]гепт-2-ил-окси)-4-метоксифенил]тетрагидро-2(1H)пиримидинон (ати-зорам);

N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-2-оксоацетамид (AWD-12-281);

β-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-пропанамид (CDC-801);

N-[9-метил-4-оксо-1-фенил-3,4,6,7-тетрагидропирроло[3,2,1-jk][1,4]бензодиазепин-3(R)-ил]пиридин-4-карбоксамид (CI-1018);

цис-[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)]циклогексан-1-карбоновой кислоты (циломиласт);

8-амино-1,3-бис-(циклопропилметил)ксантин (ципамфиллин);

N-(2,5-дихлор-3-пиридинил)-8-метокси-5-хиолинкарбоксамид (D-4418);

5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилиден)-2-иминотиазолидин-4-он (дарбуфелон);

2-метил-1-[2-(1-метилэтил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-1-пропанон (ибудиласт);

2-(2,4-дихлорфенилкарбонил)-3-уреидобензофуран-6-ил-метансульфонат (лиримиласт);

(-)-(R)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-5-метилоксазолидин-2-он (мезопрам);

(-)-цис-9-этокси-8-метокси-2-метил-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-6-(4-диизопропиламинокарбонил-фенил)бензо[с][1,6]нафтиридин (пумафентрин);

3-(циклопропилметокси)-N-(3,5-дихлор-4-пиридил)-4-(дифторметокси)бензамид (рофлумиласт);

N-оксид рофлумиласта;

5,6-диэтоксibenzo[b]тиофен-2-карбоновую кислоту (тибенеласт);

2,3,6,7-тетрагидро-2-(мезитилимино)-9,10-диметокси-3-метил-4H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он (треквинзин) и

3-[[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]метил]-N-этил-8-(1-метилэтил)-3H-пуридин-6-амин (V-11294A).

Примеры агонистов β₂-адренорецепторов, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте в соответствии с этим воплощением, включают метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, салбутамол (например, в виде сульфата), формотерол (например, в виде fumarата), салметерол (например, в виде ксинафоата), тербуталин, орципреналин, битолтерол (например, в виде мезилата), пирбутерол или индакатерол. Агонист β₂-адренорецептора по изобретению может представлять собой β₂-агонисты длительного действия, например салметерол (например, в виде ксинафоата), формотерол (например, в виде fumarата), бамбутерол (например, в виде гидрохлорида), кармотерол (ТА 2005, химически идентифицированный как 8-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[[2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]-

амино)этил]-2(1H)-хинолон моногидрохлорид, [R-(R*,R*)], также идентифицированный под Chemical Abstract Service Registry Number (Регистрационный номер Службы Chemical Abstract) 137888-11-0 и раскрытый в патенте США № 4579854), индакатерол (CAS № 312753-06-3; QAB-149), форманилидные производные, например 3-(4-{{6-((2R)-2-[3-(формиламино)-4-гидроксифенил]-2-гидроксиэтил}амино)-гексил}окси}бутил)бензолсульфонамид, раскрытый в WO 2002/76933, бензолсульфонамидные производные, например 3-(4-{{6-((2R)-2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидрокси-метил)фенил]этил}амино)гексил}окси}бутил)бензолсульфонамид, раскрытый в WO 2002/88167, агонисты рецептора ариланилина, раскрытые в WO 2003/042164 и WO 2005/025555, индолные производные, раскрытые в WO 2004/032921 и US 2005/222144, и соединения GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 и GSK 678007.

Примеры модулятора функции хемокинового рецептора, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте в соответствии с этим воплощением, включают антагонист CCR1 рецептора.

Примеры ингибитора киназной функции, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте в соответствии с этим воплощением, включают ингибитор киназы p38 и ингибитор ИКК.

Примеры ингибитора протеазы, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте в соответствии с этим воплощением, включают ингибитор эластазы нейтрофилов или ингибитор MMP12.

Примеры стероидных агонистов глюкокортикоидных рецепторов, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте в соответствии с этим воплощением, включают будесонид, флутиказон (например, в виде пропионатного эфира), мометазон (например, в виде фууроатного эфира), беклометазон (например, в виде 17-пропионатного или 17,21-дипропионатного эфира), циклезонид, лотепреднол (в виде, например, этабоната), этипреднол (в виде, например, диклоацетата), триамцинолон (например, в виде ацетонида), флунизолит, зотиказон, флумоксонид, рофлепонид, бутиксокорт (например, в виде пропионатного эфира), преднизолон, преднизон, типредан, стероидные эфиры, например 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботиокислоты S-фторметилловый эфир, 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропионилокси-андроста-1,4-диен-17 β -карботиокислоты S-(2-оксо-тетрагидро-фуран-3S-иловый) эфир и 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-17 α -[(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси]-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботиокислоты S-фторметилловый эфир, стероидные эфиры в соответствии с DE 4129535, стероиды в соответствии с WO 2002/00679, WO 2005/041980 или стероиды GSK 870086, GSK 685698 и GSK 799943.

Примеры модулятора нестероидного агониста глюкокортикоидного рецептора, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте в соответствии с этим воплощением, включают примеры, описанные в WO 2006/046916.

Изобретение проиллюстрировано примерами. В примерах представлены следующие фигуры:

фиг. 1: картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для формы А примера 14;

фиг. 2: картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для формы А примера 15.

В примерах спектры NMR (ядерного магнитного резонанса) измеряли на спектрометре Varian Unity Inova с частотой протонов 300, или 400, или 500 МГц, или на спектрометре Bruker DRX с частотой протонов 400 или 500 МГц, или на спектрометре Bruker Avance с частотой протонов 600 МГц, или на спектрометре Bruker Avance DPX 300 с частотой протонов 300 МГц. Спектры MS (масс-спектрометрия) измеряли на спектрометре Agilent 1100 MSD G1946D, или спектрометре Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A, или спектрометре Waters Micromass ZQ2000. Названия получены с использованием программного обеспечения Autonom 2000 (версия 4.01.305), поставляемого MDL.

Данные XRPD (дифракции рентгеновских лучей на порошке) собирали с использованием инструмента PANalytical CubiX PRO или инструмента PANalytical X-Pert.

XRPD - PANalytical CubiX PRO.

Данные собирали с использованием инструмента PANalytical CubiX PRO в конфигурации θ - θ в диапазоне сканирования 2-40° 2 θ с 100-секундной экспозицией на прирост 0,02°. Рентгеновские лучи генерировали в медной длиннофокусной трубке, функционирующей при 45 кВ и 40 мА. Длина волны рентгеновских лучей с трубки составляла 1,5418 Å. Данные собирали с подложек с нулевым фоном, на которые помещали приблизительно 2 мг соединения. Подложку готовили из монокристаллического диоксида кремния, который разрезали вдоль недиффракционирующей плоскости и затем полировали на оптически плоском конце. Проникновение рентгеновских лучей через эту поверхность устранялось в соответствии с экстинкцией Брэгга.

PANalvtical X-Pert.

Данные собирали с использованием инструмента PANalytical X-Pert в конфигурации 2 θ - θ в диапазоне сканирования 2-49° 2 θ с 100-секундной экспозицией на прирост 0,02°. Рентгеновские лучи генерировали в медной длиннофокусной трубке, функционирующей при 45 кВ и 40 мА. Длина волны рентгеновских лучей с трубки составляла 1,5418 Å. Данные собирали с подложек с нулевым фоном, на которые помещали приблизительно 2 мг соединения. Подложку готовили из монокристаллического диоксида кремния, который разрезали вдоль недиффракционирующей плоскости и затем полировали на оптически плоском конце. Проникновение рентгеновских лучей через эту поверхность устранялось в соответствии с экстинкцией Брэгга.

Термограммы DSC (дифференциальной сканирующей калориметрии) измеряли с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Q1000 с алюминиевыми стаканчиками и крышками с отверстиями. Массы образцов варьировали от 0,5 до 5 мг. Процедуру осуществляли в потоке газообразного азота (50 мл/мин) и исследуемой температуре от 25 до 300°C при постоянной скорости увеличения температуры 10°C/мин.

Термограммы TGA (термогравиметрический анализ) измеряли с использованием термогравиметрического анализатора TA Q500 с платиновыми стаканчиками. Масса образца варьировала от 1 до 5 мг. Процедуру осуществляли в потоке газообразного азота (60 мл/мин) и исследуемой температуре от 25 до 300°C при постоянной скорости увеличения температуры 10°C/мин.

Профили GVS (гравиметрическая сорбция пара) измеряли с использованием аппарата для динамической сорбции пара DVS-1. Образец твердого вещества приблизительно 1-5 мг помещали в стеклянный сосуд и массу образца регистрировали в способе с двойными циклами (от 40 до 90, до 0, до 90, до 0% относительной влажности (ОВ), в шагах по 10% ОВ).

Сокращения, используемые в экспериментальном разделе:

водн. = водный;

DCE = 1,2-дихлорэтан;

DCM = дихлорметан;

DMF = диметилформамид;

DMSO = диметилсульфоксид;

EtOAc = этилацетат;

EtOH = этанол;

GVS = гравиметрическая сорбция пара;

HATU = O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат;

MeCN = ацетонитрил;

MeOH = метанол;

к.т. = комнатная температура;

Rt = время удерживания;

THF = тетрагидрофуран;

насыщ. = насыщенный;

DSC = дифференциальная сканирующая калориметрия;

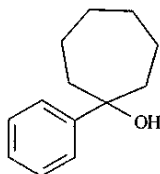
TGA = термогравиметрический анализ;

XRPD = дифракция рентгеновских лучей на порошке.

Пример 1.

(R)-1-[(6-Метилпиридин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

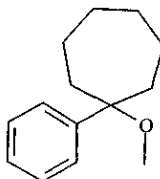
а) 1-Фенилциклогептанол



К магнию (1,2 г) в безводном тетрагидрофуране (60 мл) в среде азота добавляли кристалл йода, а затем бромбензол (7,85 г) с такой скоростью, что реакционная смесь поддерживалась при постоянной дефлегмации. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем осторожно добавляли циклогептанон (4,48 г). После перемешивания в течение 10 мин добавляли насыщенный водный хлорид аммония (10 мл) и реакционная смесь распределялась между водой (100 мл) и изогексаном (100 мл). Органический слой сушили (MgSO_4) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (7,6 г) в виде масла.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7.53-7.47 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 2.07 (ddd, 2H), 1.97-1.50 (m, 11H).

б) 1-Метокси-1-фенилциклогептан

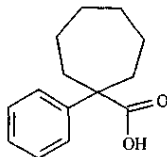


1-Фенилциклогептанол (пример 1a) (7,6 г) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и добавляли гидрид натрия (60% в масле, 2,0 г). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 мин и добавляли йодметан (7,1 г). Смесь поддерживали при 60°C в течение ночи и затем добавляли дополнительные количества гидроксида натрия (60% в масле, 2,0 г) и йодметана (7,1 г), реакционную смесь кипятили с

обратным холодильником в течение 70 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и изогексаном (100 мл), органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (11,31 г).

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.88-1.45 (m, 8H).

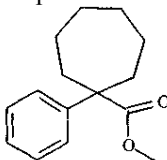
с) 1-Фенилциклогептанкарбоновая кислота



Калий (2,62 г) и натрий (0,52 г) нагревали вместе при 120°C в минеральном масле в среде азота в течение 30 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Масло удаляли и замещали простым эфиром (100 мл), добавляли 1-метокси-1-фенилциклогептан (пример 1b) (4,9 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и твердый диоксид углерода (приблизительно 20 г) добавляли при перемешивании. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и осторожно добавляли воду (150 мл) в среде азота. Водный слой отделяли, нейтрализовали концентрированной соляной кислотой и экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл). Органический слой сушили (MgSO_4) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (4,15 г) в виде масла.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7.40-7.20 (m, 5H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.76-1.47 (m, 8H).

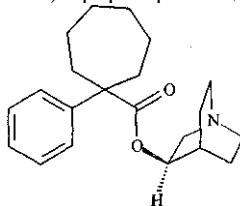
d) Метилвый эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты



1-Фенилциклогептанкарбоновую кислоту (пример 1c) (4,15 г) кипятили с обратным холодильником в метаноле (150 мл) и концентрированной соляной кислоте (5 мл) в течение 24 ч. Растворитель упаривали и остаток растворяли в простом эфире (100 мл), который промывали водой (100 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и водой (100 мл), сушили (MgSO_4) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (3,5 г) в виде масла.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7.37-7.18 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 8H).

e) (R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-илвый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты

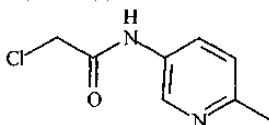


Метилвый эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 1d) (1,0 г) и (R)-хинуклидин-3-ол (0,39 г) кипятили с обратным холодильником в гептане (50 мл), содержащем натрий (приблизительно 5 мг) в аппарате Дин-Старка в течение 24 ч. Гептан (20 мл) замещали толуолом (20 мл) и кипение с обратным холодильником продолжали в течение 3 суток. Реакционную смесь распределяли между водой (50 мл) и простым эфиром (50 мл) и эфирный слой отделяли, сушили (MgSO_4) и упаривали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/триэтиламино (99/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,83 г).

m/e 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7.35-7.27 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.79-2.32 (m, 7H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.70-1.34 (m, 12H).

f) 2-Хлор-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид

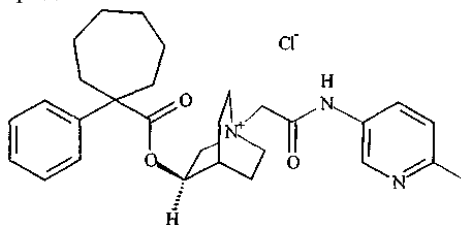


Смесь 6-метилпиридин-3-амина (1 г) и триэтиламина (2,2 мл) в безводном THF (20 мл) перемешивали и охлаждали до -60°C . 2-Хлорацетил хлорид (1,567 г) добавляли через шприц к перемешиваемой смеси с образованием желтой суспензии. Смесь перемешивали при -60°C до тех пор, пока анализ не про-

демонстрировал полное исчезновение исходного вещества. Реакционную суспензию выливали в воду и продукты экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Неочищенное коричневое твердое вещество перекристаллизовывали из простого эфира с получением указанного в подзаголовке соединения (700 мг).

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.40 (1H, s), 8.60 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 4.27 (2H, s), 2.42 (3H, s).

Пример 1. (R)-1-[(6-Метилпиридин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 1e) (52 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли 2-хлор-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид (пример 1f) (29 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 суток и разбавляли этилацетатом (4 мл) и изогексаном (14 мл). Смесь оставляли на 5 суток, после чего образующиеся в результате кристаллы отделяли и промывали диэтиловым эфиром (0,5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (36 мг).

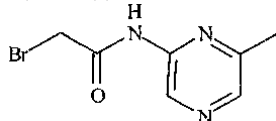
m/e 476 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.33 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.27 (d, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.69-1.41 (m, 8H).

Пример 2.

(R)-1-[(6-Метилпиразин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

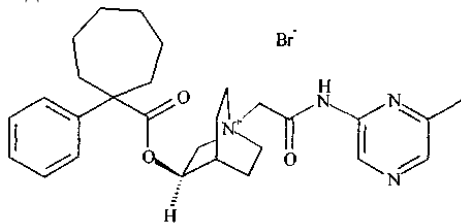
а) 2-Бром-N-(6-метилпиразин-2-ил)ацетамид



6-Метилпиразин-2-ил-амин (150 мг) и карбонат калия (571 мг) добавляли к дихлорметану (25 мл). 2-Бромацетил бромид (0,120 мл) добавляли к суспензии при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем добавляли воду (0,1 мл) при дополнительном перемешивании. Дополнительные количества карбоната калия (571 мг), 2-бромацетил бромида (0,120 мл) и воды (0,1 мл) добавляли в течение 2 ч до тех пор, пока реакция не придет к завершению. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), осторожно подкисляли соляной кислотой и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), который сушили и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения, которое использовали неочищенным (365 мг).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Пример 2. (R)-1-[(6-Метилпиразин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 1e) (70 мг) и 2-бром-N-(6-метилпиразин-2-ил)ацетамид (пример 2a) (49,2 мг) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и оставляли на ночь. Кристаллы отделяли при стоянии и фильтровали и промывали ацетонитрилом (2×1 мл), этилацетатом (2×3 мл) и диэтиловым эфиром (2×3 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (24 мг).

m/e 477 $[\text{M}]^+$.

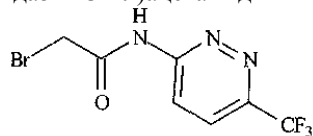
^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 1H), 2.47

(s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.68-1.45 (m, 9H).

Пример 3.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[(6-трифторметилпиридазин-3-ил-карбамоил)метил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

а) 2-Бром-N-(6-трифторметилпиридазин-3-ил)ацетамид

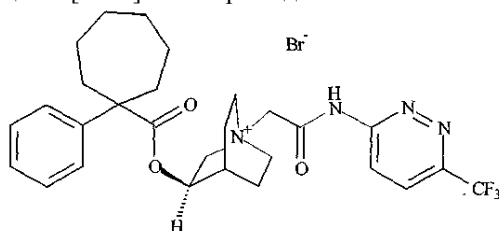


6-Трифторметилпиридазин-3-ил-амин (0,042 г) (полученный при помощи способа, аналогичного описанному в WO 2007048779) растворяли в дихлорметане (40 мл) и перемешивали с карбонатом калия (0,214 г). Добавляли 2-бромацетил бромид (0,12 мл) и перемешивание продолжали в течение 1,5 ч. Добавляли воду (0,24 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего добавляли воду (40 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч. Дихлорметан отделяли, сушили (MgSO_4) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,053 г).

m/e 284/286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.04 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 4.31 (s, 2H).

Пример 3. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[(6-трифторметилпиридазин-3-ил-карбамоил)метил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 1е) (61,1 мг) и 2-бром-N-(6-трифторметилпиридазин-3-ил)ацетамид (пример 3а) (53,0 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и оставляли на ночь. Растворитель упаривали и продукт очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией с 10% метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (107 мг).

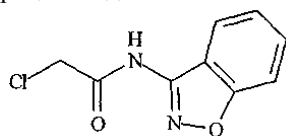
m/e 531 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.17 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.47 (dd, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.72-1.44 (m, 9H).

Пример 4.

(R)-1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

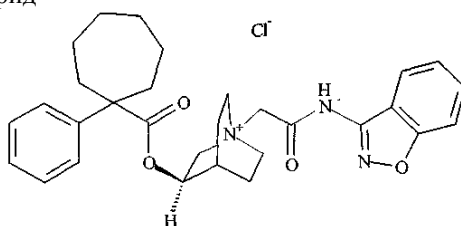
а) N-Бензо[d]изоксазол-3-ил-2-хлорацетамид



К смеси бензо[d]изоксазол-3-ил-амин (1 г) и карбоната цезия (2,42 г) в безводном DMF (20 мл), перемешиваемой при к.т., добавляли бромацетил хлорид (0,62 мл) путем добавления по каплям. После перемешивания смеси в течение 8 ч реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и продукты экстрагировали в простом эфире (2x200 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали на силикагеле с использованием простого эфира/изогексана (4/6) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,5 г).

m/e 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4. (R)-1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 1e) (114 мг) и N-бензо[d]изоксазол-3-ил-2-хлорацетамид (пример 4a) (89 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и оставляли на одну неделю. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (3×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (120 мг).

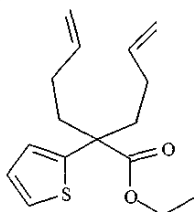
m/e 502 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 12.15 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.63-4.46 (m, 2H), 4.17 (ddd, 1H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.70-1.44 (m, 9H).

Пример 5.

(R)-1-(Пиридазин-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

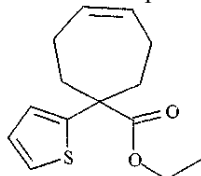
а) Этиловый эфир 2-бут-3-енил-2-тиофен-2-ил-гекс-5-еновой кислоты



Этил-2-(тиофен-2-ил)ацетат (2,35 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и охлаждали до $-78^\circ C$. Добавляли литий бис-(триметилсилил)амид (2,31 г) в THF (1 М раствор, 13,8 мл) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 4-бром-бут-1-ен (1,4 мл), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до $-78^\circ C$ и добавляли литий бис-(триметилсилил)амид (2,31 г) в THF (1 М раствор, 13,8 мл) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 4-бром-бут-1-ен (1,4 мл), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли на ночь. Анализ при помощи HPLC-MS (высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) указывал на то, что реакция не завершена, таким образом реакционную смесь повторно охлаждали до $-78^\circ C$ и добавляли дополнительные аликвоты литий бис-(триметилсилил)амида (1 М раствор, 10 мл) и 4-бром-бут-1-ена (1,0 мл) в соответствии со способом, изложенным выше. После перемешивания в течение еще 2 ч добавляли воду (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×60 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и упаривали. Получающееся в результате масло очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/изогексаном (1/99) с получением указанного в подзаголовке соединения (3,18 г).

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 7.21 (dd, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.79 (ddt, 2H), 5.01 (dq, 2H), 4.95 (dq, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.22-2,08 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.24 (t, 3H).

б) Этиловый эфир 1-тиофен-2-ил-циклогепт-4-енкарбоновой кислоты

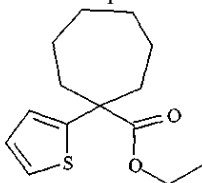


К этиловому эфиру 2-бут-3-енил-2-тиофен-2-ил-гекс-5-еновой кислоты (пример 5a) (3,18 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли катализатор Граббса (2-е поколение, Sigma-Aldrich Company Ltd) (0,100 г). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 20 ч смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и упаривали до масла. Очистка путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/изогексаном (10:90) позволила получить указанное в подзаголовке соединение (2,60 г) в виде окрашенного масла.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 7.19 (dd, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.72 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.66-2.59

(m, 2H), 2.25-2.14 (m, 6H), 1.21 (t, 3H).

с) Этиловый эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты

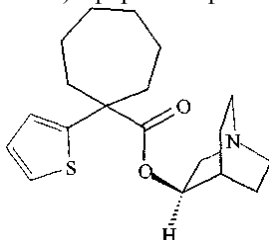


Этиловый эфир 1-тиофен-2-ил-циклогепт-4-енкарбоновой кислоты (пример 5b) (2,86 г) растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли трис-(трифенилфосфин)родий(I) хлорид (0,100 г). Реакционную смесь быстро перемешивали под давлением 5 атм (506625 Па) водорода в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трис-(трифенилфосфин)родий(I) хлорида (0,050 г) и реакцию перемешивали под давлением 5 атм (506625 Па) водорода в течение 3 суток. Осуществляли третье добавление трис-(трифенилфосфин)родий(I) хлорида (0,050 г) и реакцию перемешивали под давлением 3 атм (303975 Па) водорода в течение ночи. Содержимое упаривали досуха и очищали на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/изогексаном (5/95) с получением указанного в подзаголовке соединения (2,500 г) в виде прозрачного почти бесцветного масла.

m/e 253 $[M+H^+]$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 7.17 (dd, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 2.53 (dd, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 8H), 1.20 (t, 3H).

d) (R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-овый) эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты

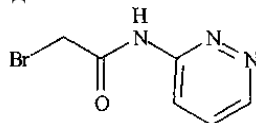


Этиловый эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (пример 5с) (2,5 г) и (R)-хинуклидин-3-ол (2,08 г) растворяли в толуоле (350 мл) и добавляли гидрид натрия (0,1 г) в атмосфере азота. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч, после чего толуол осторожно отгоняли, оставляя приблизительно 100 мл, которые охлаждали и промывали водой (100 мл), сушили ($MgSO_4$) и упаривали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/триэтиламином (99/1) с получением указанного в подзаголовке соединения (2,84 г).

m/e 334 $[M+H^+]$.

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.18 (t, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.83-2.64 (m, 4H), 2.59-2.50 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.71-1.44 (m, 11H), 1.34-1.23 (m, 1H).

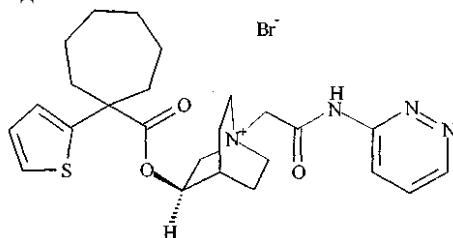
е) 2-Бром-N-пиридазин-3-ил-ацетамид



К суспензии пиридазин-3-ил-амин (2,7 г) и диизопропилэтиламина (6,3 мл) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли бромацетангидрид (9,0 г) в дихлорметане (10 мл) путем добавления по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и затем оставляли нагреваться до к.т. Получающуюся в результате суспензию фильтровали, промывали дихлорметаном и сушили с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (2,0 г).

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.51 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 4.15 (s, 2H).

Пример 5. (R)-1-(Пиридазин-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-овый) эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (пример 5d) (80 мг) и 2-бром-N-пиридазин-3-ил-ацетамид (пример 5е) (52 мг) растворяли в ацетонитриле

(3 мл) и перемешивали в течение ночи. Добавляли этилацетат (9 мл) и изогексан (4 мл) и перемешивали в течение ночи. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали и затем растирали с этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (14 мг).

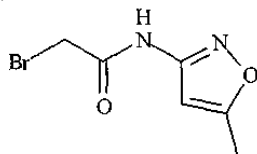
m/e 469 $[M^+]$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.68 (s, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 4H), 3.57-3.46 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 8H).

Пример 6.

(R)-1-[(5-Метилизоксазол-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан бромид.

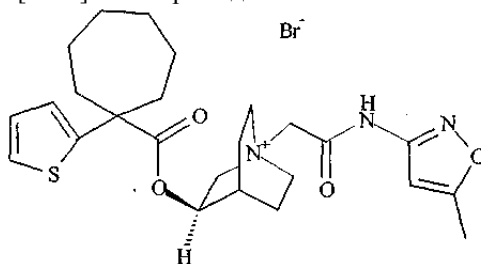
а) 2-Бром-N-(5-метилизоксазол-3-ил)ацетамид



К перемешиваемой суспензии бикарбоната натрия (1,242 г) и 5-метилизоксазол-3-ил-амин (1,45 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли 2-бромацетил бромид (1,28 мл) путем добавления по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем промывали водой (2×0 мл). Органическую фракцию отделяли, сушили над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (279 мг).

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Пример 6. (R)-1-[(5-Метилизоксазол-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-овый) эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (пример 5d) (68 мг) и 2-бром-N-(5-метилизоксазол-3-ил)ацетамид (пример 6a) (45 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Добавляли этилацетат (10 мл) и изогексан (9 мл) и перемешивали в течение ночи. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (82 мг).

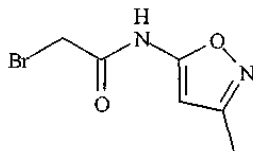
m/e 472 $[M^+]$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.55 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.72-3.55 (m, 4H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.41 (d, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 8H).

Пример 7.

(R)-1-[(3-Метилизоксазол-5-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан бромид.

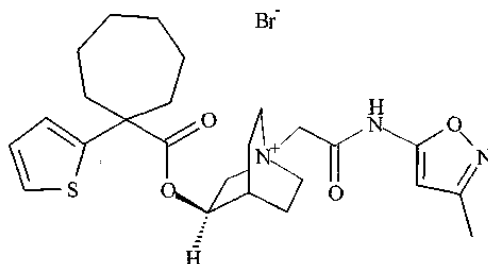
а) 2-Бром-N-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетамид



3-Метилизоксазол-5-ил-амин (2,9 г) и карбонат калия (9,8 г) суспендировали в дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре и по каплям добавляли 2-бромацетил бромид (6 г). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Воду (0,3 мл) добавляли вместе с дополнительным количеством карбоната калия (3 г) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и затем упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/изогексаном (50:50) с получением указанного в подзаголовке соединения (4,8 г).

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 11.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Пример 7. (R)-1-[(3-Метилизоксазол-5-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (пример 5d) (50 мг) и 2-бром-N-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетамид (пример 7a) (32 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и оставляли на ночь. Добавляли этилацетат (10 мл) и изогексан (10 мл) и кристаллы отфильтровывали, промывали этилацетатом и сушили с получением указанного в заголовке соединения (37 мг).

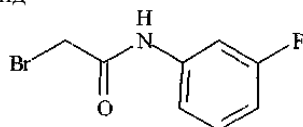
m/e 472 $[\text{M}^+]$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.21 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.73-3.54 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.08-1.77 (m, 4H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 8H).

Пример 8.

(R)-1-[(3-Фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

а) 2-Бром-N-(3-фторфенил)ацетамид

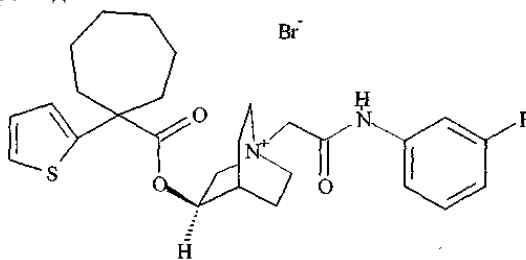


К суспензии бикарбоната натрия (1 г) и 3-фторанилина (0,46 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли 2-бромацетил бромид (0,36 мл) путем добавления по каплям. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь промывали водой, сушили над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,07 г).

m/e 232 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 6.87 (tdd, 1H), 4.03 (s, 2H).

Пример 8. (R)-1-[(3-Фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (пример 5d) (96 мг) и 2-бром-N-(фторфенил)ацетамид (пример 8a) (67 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и оставляли на ночь. Добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и изогексан (8 мл) и смесь оставляли на ночь. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (90 мг).

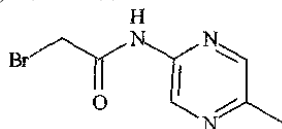
m/e 485 $[\text{M}^+]$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 4H), 3.51 (dd, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08-1.70 (m, 6H), 1.66-1.47 (m, 8H).

Пример 9.

(R)-1-[(5-Метилпиразин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

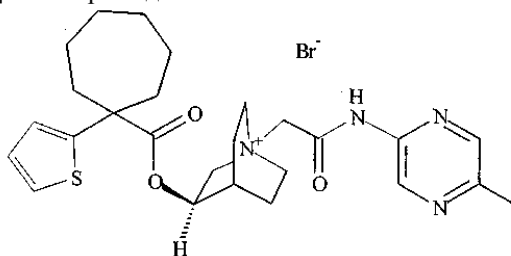
а) 2-Бром-N-(5-метилпиразин-2-ил)ацетамид



К смеси 5-метилпиразин-2-ил-амин и карбоната цезия (11,2 г), растворенного в безводном DMF (30 мл), добавляли по каплям бромацетилбромид (2,89 г) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду (200 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и сушили над сульфатом магния. Концентрирование экстракта до приблизительно 50 мл и добавление изогексана (100 мл) позволили получить указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (1,64 г).

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.06 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.31 (1H, d), 4.16 (2H, s), 2.46 (3H, s).

Пример 9. (R)-1-[(5-Метилпиразин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонил-окси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



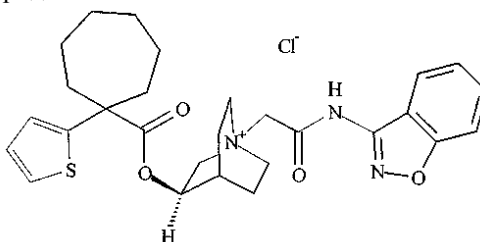
1-Тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир (пример 5d) (48 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли 2-бром-N-(5-метилпиразин-2-ил)ацетамид (пример 9а) (33 мг). После перемешивания в течение 1 недели добавляли диэтиловый эфир (8 мл) и изогексан (5 мл). Кристаллы собирали путем фильтрации, промывали этилацетатом (2×4 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (26 мг).

m/e 483 [M^+].

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.26 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (ddd, 1H), 3.75-3.57 (m, 4H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 8H).

Пример 10.

(R)-1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонил-окси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (пример 5d) (71 мг) и N-бензо[d]изоксазол-3-ил-2-хлорацетамид (пример 4а) (54 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и оставляли на 6 суток. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (3×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг).

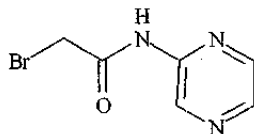
m/e 509 [M^+].

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 12.16 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.82-3.64 (m, 4H), 3.59 (dd, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.64-1.47 (m, 8H).

Пример 11.

(R)-1-(Пиразин-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

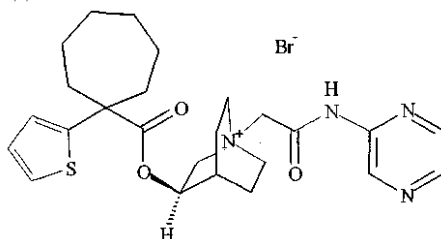
а) 2-Бром-N-пиразин-2-ил-ацетамид



К перемешиваемой суспензии пиразин-2-ил-амин (1,87 г) и карбоната калия (8,19 г) в дихлорметане (25 мл) добавляли по каплям 2-бромацетила бромид (1,72 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем промывали водой (2×50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (0,70 г).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9.51 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 4.06 (s, 2H).

Пример 11. (R)-1-(Пиразин-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-1-(Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбоновой кислоты (пример 5d) (116 мг) и 2-бром-N-пиразин-2-ил-ацетамид (пример 11a) (75 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и оставляли на ночь.

Добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и изогексан (8 мл) и смесь оставляли на ночь. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (117 мг).

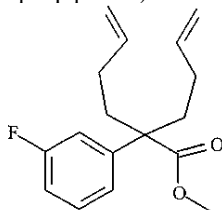
m/e 469 $[\text{M}^+]$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 4H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 8H).

Пример 12.

(R)-3-[1-(3-Фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(пиразин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

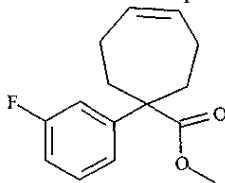
а) Метилловый эфир 2-бут-3-енил-2-(3-фторфенил)гекс-5-еновой кислоты



Метилловый эфир (3-фторфенил)уксусной кислоты (4,30 г) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и охлаждали до -78°C . Добавляли литий бис-(триметилсилил)амид (25,6 мл, 1 М раствор THF) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 4-бром-бут-1-ен (2,60 мл) и содержимое реакционной смеси оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь вновь охлаждали до -78°C . Добавляли литий бис-(триметилсилил)амид (25,6 мл, 1 М раствор THF) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 4-бром-1-бутен (2,60 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Содержимое вновь охлаждали до -78°C и добавляли дополнительные аликваты литий бис-(триметилсилил)амида (25,6 мл, 1 М раствор THF) и 4-бром-1-бутена (2,60 мл) в соответствии со способом, изложенным выше. После перемешивания в течение ночи добавляли воду (20 мл) и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×60 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и упаривали. Получающуюся в результате жидкость очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/изогексаном (1/99) с получением указанного в подзаголовке соединения (5,0 г).

m/e 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

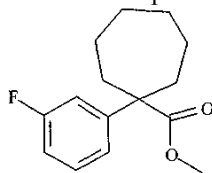
b) Метилвый эфир 1-(3-фторфенил)циклогепт-4-енкарбоновой кислоты



К метилому эфиру 2-бут-3-енил-2-(3-фторфенил)гекс-5-еновой кислоты (пример 12a) (5,0 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли катализатор Граббса (2-е поколение, Sigma-Aldrich Company Ltd) (0,05 г). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 20 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали до масла и очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с элюцией этилацетатом/изогексаном (5/95) с получением масла. Анализ продукта продемонстрировал, что значительные количества исходного вещества присутствуют в смеси, таким образом, смесь повторно подвергали реакционным условиям и очистке, как указано выше, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде окрашенного масла (3,60 г).

m/e 249 $[M+H]^+$.

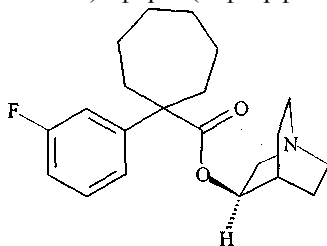
с) Метилвый эфир 1-(3-фторфенил)циклогептанкарбоновой кислоты



Метилый эфир 1-(3-фторфенил)циклогепт-4-енкарбоновой кислоты (пример 12b) (1,09 г) растворяли в метаноле (20 мл), добавляли палладий на углероде (50 мг) и смесь перемешивали под давлением 4 атм (405300 Па) водорода в течение ночи. Раствор фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,09 г).

m/e 251 $[M+H]^+$.

d) (R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-(3-фторфенил)циклогептанкарбоновой кислоты

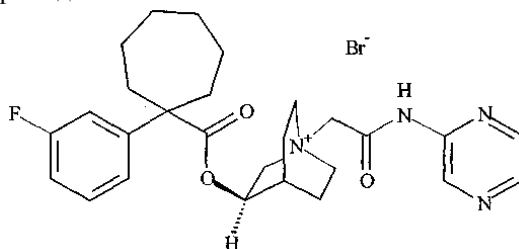


Метилый эфир 1-(3-фторфенил)циклогептанкарбоновой кислоты (пример 12c) (0,280 г) растворяли в толуоле (100 мл) и добавляли (R)-хиноклидин-3-ол (0,320 г). Толуол (10 мл) отгоняли в аппарате Дин-Старка и после охлаждения добавляли гидрид натрия (10 мг). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в аппарате Дин-Старка в течение 4 ч, после чего добавляли дополнительное количество гидрида натрия (10 мг) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры толуол промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и упаривали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с элюцией этилацетатом/изогексаном/триэтиламин (50/50/1), затем этилацетат/триэтиламин (99/1) с получением указанного в подзаголовке соединения (0,200 г).

m/e 346 $[M+H]^+$.

1H NMR (399,824 МГц, $CDCl_3$): δ 7.26 (td, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.90 (ddd, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.79-2.66 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.73-1.40 (m, 11H), 1.29-1.18 (m, 1H).

Пример 12. (R)-3-[1-(3-Фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(пирозин-2-ил-карбаомилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-(3-фторфенил)циклогептанкарбоновой кислоты

(пример 12d) (0,100 г) растворяли в ацетонитриле (8 мл) и добавляли 2-бром-N-пиразин-2-ил-ацетамид (пример 11a) (0,05 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 суток, разбавляли диэтиловым эфиром (8 мл), перемешивали в течение еще 10 мин, получающееся в результате твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (3×8 мл) с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывали из горячего бутанона (8 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,081 г).

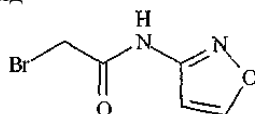
m/e 481 $[M^+]$.

1H NMR (399,826 МГц, DMSO- D_6): δ 11.42 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 2H), 7.40 (td, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.09 (td, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 9H).

Пример 13.

(R)-3-[1-(3-Фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

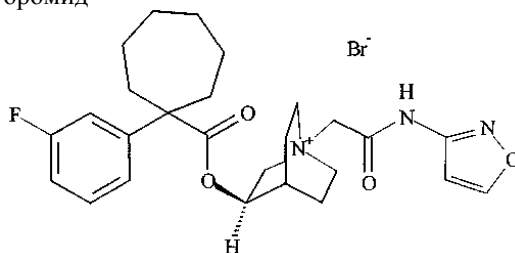
а) 2-Бром-N-изоксазол-3-ил-ацетамид



Изоксазол-3-ил-амин (1,14 г) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли карбонат калия (3,74 г). Бромацетил хлорид (1,12 мл) медленно добавляли при перемешивании и суспензию перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой (2×50 мл), сушили и упаривали. Продукт перекристаллизовывали из дихлорметана/изогексана с получением указанного в подзаголовке соединения (2,3 г).

1H NMR (299,946 МГц, $CDCl_3$): δ 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 (s, 2H).

Пример 13. (R)-3-[1-(3-Фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-(3-фторфенил)циклогептанкарбоновой кислоты (пример 12d) (50 мг) и 2-бром-N-изоксазол-3-ил-ацетамид (пример 13a) (30 мг) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли диэтиловым эфиром (12 мл) и перемешивали в течение ночи. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали, промывали простым эфиром (3×10 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (48 мг).

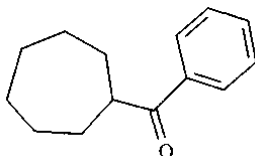
m/e 470 $[M^+]$.

1H NMR (399,826 МГц, DMSO- D_6): δ 11.69 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.09 (ddd, 1H), 3.68-3.53 (m, 4H), 3.43 (dd, 1H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 9H).

Пример 14.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октанхлорид

а) Циклогептилфенилметанон

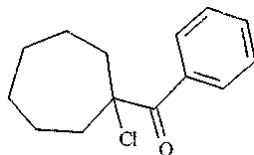


Фенилмагния бромид (3,0 М раствор в диэтиловом эфире) (271 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому (верхняя мешалка) раствору циклогептанкарбонитрила (50 г) в 229 мл диэтилового эфира в атмосфере азота с такой скоростью, чтобы поддерживать мягкое кипение с обратным холодильником. Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. TLC (тонкослойная хроматография) указывала на то, что в реакционной смеси больше не присутствует исходное вещество. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и оставляли в атмосфере азота на ночь. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям 102 мл 4 н. HCl (водн.), поддер-

живая температура ниже 20°C. 4 н. серную кислоту (203 мл) быстро добавляли по каплям вначале и затем медленнее ближе к концу. Ледяную баню удаляли и диэтиловый эфир отгоняли. Реакционную смесь нагревали при 80-90°C в течение 3,5 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и оставляли на ночь. Смесь разбавляли простым эфиром (прибл. 450 мл) и водой (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали простым эфиром (2×400 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (600 мл) и рассолом (600 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде оранжевой жидкости (86,5 г).

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7.96-7.91 (d, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.40 (t, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.85-1.44 (m, 10H).

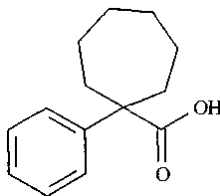
b) (1-Хлорциклогептил)фенилметанон



Сульфурил хлорид (210 мл) добавляли по каплям к чистому циклогептилфенилметанону (пример 14a) (86,5 г) при 0°C в течение приблизительно 1 ч. Обнаружили выделение газа и экзотермию. Внутреннюю температуру поддерживали ниже 15°C во время добавления и выделенный газ поглощали путем пропускания через 10,2 М водный раствор NaOH. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно выливали в лед (1 л) при перемешивании. Слои разделяли и водный слой экстрагировали простым эфиром (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали водой (600 мл), насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (600 мл) и рассолом (600 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневого масла (100 г).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.10-8.06 (d, 2H), 7.52-7.46 (t, 1H), 7.44-7.36 (t, 2H), 2.50 (ddd, 2H), 2.29 (ddd, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H).

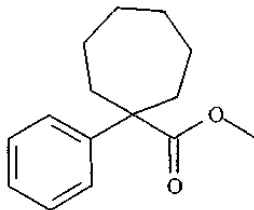
c) 1-Фенилциклогептанкарбоновая кислота



Раствор (1-хлорциклогептил)фенилметанона (пример 14b) (100 г) в 750 мл диоксана по каплям быстро обрабатывали мутным раствором нитрата серебра (137 г) в воде (85 мл), вызывая образование осадка. Реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и концентрировали до приблизительно 200 мл. Добавляли воду (200 мл) и простой эфир (300 мл) и слои отделяли. Водный слой экстрагировали простым эфиром (2×250 мл). Объединенные органические слои экстрагировали 10% водным карбонатом натрия (3×250 мл). Объединенные основные экстракты нагревали до 90°C в течение 40 мин и затем охлаждали до комнатной температуры и подкисляли концентрированной HCl (водн.). Получающееся в результате коричневое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (×2) и сушили в вакууме при 50°C. Кристаллизация из горячего этанола (40 мл) позволила получить указанное в подзаголовке соединение в виде бледно-коричневых кристаллов (9,83 г).

^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 8H).

d) Метилвый эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты



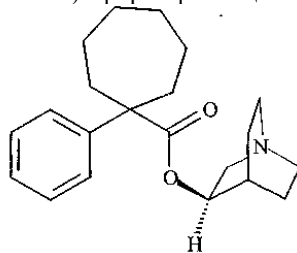
2,0 М раствор триметилсилл диазометана (29,2 мл) добавляли по каплям к раствору 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14c) (9,8 г) в метаноле (85 мл) и толуоле (300 мл) в атмосфере азота.

Через 45 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии с элюцией 0-10% этилацетатом/циклогексаном с получением продукта в

виде бледно-желтого масла (9,25 г).

^1H NMR (300 МГц, CD_3OD): δ 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 8H).

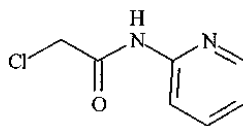
е) (R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты



Раствор (R)-(3)-хинуклидинола (10,13 г) и метилового эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14d) (9,25 г) в толуоле (90 мл) кипятили с обратным холодильником с ловушкой Дин-Старка в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и ловушку удаляли. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (3,19 г) порциями добавляли в атмосфере азота и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Смесь фильтровали и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией EtOAc , содержащим 1% триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла (7,63 г).

^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.53-2.37 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 10H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H).

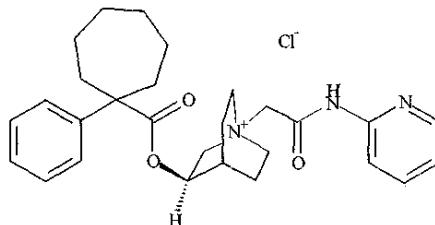
ф) 2-Хлор-N-пиридин-2-ил-ацетамид



Раствор 2-аминопиридина (1,0 г) в безводном дихлорметане (10,6 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали триэтиламино (1,63 мл), а затем медленно добавляли хлорацетила хлорид (0,93 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределялась между дихлорметаном и водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-30% этилацетатом/циклогексаном с получением указанного в заголовке соединения (1,43 г) в виде розового твердого вещества. Дополнительной очистки достигали путем растирания с 40-60 петролейным эфиром с получением 1,15 г желаемого продукта. Кристаллизация 0,94 г порции материала из дефлегмируемого ацетонитрила (2,4 мл) позволила получить указанное в подзаголовке соединение в виде розового твердого вещества (0,73 г).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 4.20 (s, 2H).

Пример 14. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



Раствор (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (254 мг) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали 2-хлор-N-пиридин-2-ил-ацетамидом (пример 14f) (146 мг) и получающийся в результате желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, в течение которой твердое вещество осаждалось. Реакционную смесь обрабатывали приблизительно 2 мл простого эфира, твердое вещество отфильтровывали, промывали простым эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (217 мг). Кристаллизация из дефлегмируемого ацетонитрила (20 мл) позволила получить 98 мг указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

m/e 462 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H).

Получение примера 14. Кристаллическая форма А хлорида (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана.

Раствор (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (254 мг, 0,78 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали 2-хлор-N-пиридин-2-ил-ацетамидом (пример 14f) (146 мг), получающийся в результате желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, при этом твердое вещество осаждалось. Реакционную смесь обрабатывали парой миллилитров простого эфира, твердое вещество отфильтровывали, промывали простым эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (217 мг) в виде белого твердого вещества. Кристаллизация из дефлегмируемого ацетонитрила (20 мл) позволила получить 98 мг указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

m/e 462 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H).

Анализ примера 14. Кристаллическая форма А хлорида (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана.

Образец кристаллического примера 14 кристаллической формы А, полученной при помощи способа, описанного выше, анализировали при помощи XRPD (PANalytical X'Pert system), DSC и TGA.

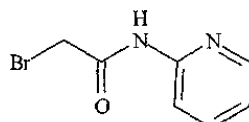
Температура плавления для примера 14 хлорида формы А, определенная при помощи DSC, составила 239°C (начало) ($\pm 2^\circ C$). Потеря массы, обнаруженная перед плавлением при помощи TGA, оказалась незначительной. Определение GVS позволило получить незначительное увеличение массы (% мас./мас.) при 80% ОВ (относительной влажности) ($\pm 0,2\%$).

Спектр XRPD для примера 14 хлорида формы А представлен на фиг. 1.

Пример 15.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

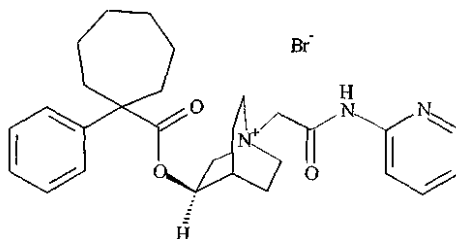
а) 2-Бром-N-пиридин-2-ил-ацетамид



К раствору 2-аминопиридина (48,8 ммоль) в безводном THF (98 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли Et_3N (58,6 ммоль) и бромацетил бромид (58,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи и гасили насыщ. $NaHCO_3$ (водн.). $EtOAc$ добавляли к смеси и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали $EtOAc$, объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме до коричневого твердого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии на силикагеле с элюцией 1-2% $MeOH$ /дихлорметан позволила получить указанное в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,14 г).

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.26 (ddd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (ddd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 3.94 (s, 2H).

Пример 15. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (0,79 ммоль) и 2-бром-N-пиридин-2-ил-ацетамид (пример 15a) (0,87 ммоль) перемешивали вместе в безводном $MeCN$ при комнатной температуре в течение 2,5 суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и желтое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюцией 2-8% $MeOH$ /дихлорметан с получением рыжевато-коричневого твердого вещества, которое кристаллизовали из кипящего $MeCN$ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (211 мг).

m/e 462 $[M]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Получение примера 15. Кристаллическая форма А бромида (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана.

(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,79 ммоль) и 2-бром-N-пиридин-2-ил-ацетамид (пример 15а) (0,87 ммоль) перемешивали вместе в безводном MeCN при комнатной температуре в течение 2,5 суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и желтое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюцией 2-8% MeOH/дихлорметаном с получением рыжевато-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дефлегмируемом MeCN и раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Образующиеся в результате кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим количеством охлажденного MeCN с получением указанного в заголовке соединения (211 мг) в виде белого кристаллического твердого вещества.

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

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Анализ примера 15. Кристаллическая форма А бромида (R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана.

Образец кристаллического примера 15 кристаллической формы А, полученной при помощи способа, описанного выше, анализировали при помощи XRPD (PANalytical X'Pert system), DSC и TGA.

Обнаружено, что температура плавления примера 15 бромида формы А, определенная при помощи DSC, составляет 230°C (начало) ($\pm 2^\circ\text{C}$). Потеря массы, обнаруженная перед плавлением при помощи TGA, оказалась незначительна.

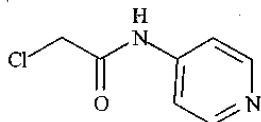
Определение GVS представило незаметное увеличение массы (% мас./мас.) при 80% ОВ ($\pm 0,2\%$).

Спектр XRPD примера 15 бромида формы А представлен на фиг. 2.

Пример 16.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

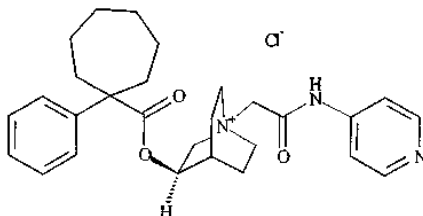
а) 2-Хлор-N-пиридин-4-ил-ацетамид



Суспензию 4-аминопиридина (0,96 г) в безводном дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C в ледяной бане. Добавляли триэтиламин (1,56 мл), а затем медленно добавляли хлорацетил хлорид (0,89 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли для достижения комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и дихлорметаном (25 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали пентаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,87 г). Слои фильтрата разделяли и органический слой промывали водой и сушили, растворитель упаривали с получением темно-коричневого стекловидного вещества. Растирание с пентаном позволило получить еще одну партию указанного в заголовке соединения (0,91 г).

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.79 (s, 1H), 8.47 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.33 (s, 2H).

Пример 16. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



2-Хлор-N-пиридин-4-ил-ацетамид (пример 16а) (30 мг) добавляли к раствору (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (53 мг) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли диэтиловый эфир (2 мл) и реакционную смесь фильтровали с получением светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество несколько раз промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при 40°C. Очистка путем колоночной хроматографии с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметаном позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (20 мг).

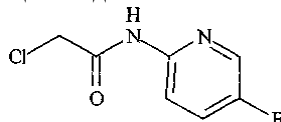
m/e 462 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO-D_6): δ 11.34 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.69-1.26 (m, 9H).

Пример 17.

(R)-1-[(5-Фторпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

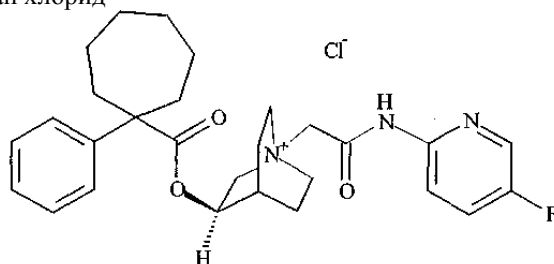
а) 2-Хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение (0,99 г, 73%, белое твердое вещество) получали в соответствии со способом, используемым в примере 14f, но с использованием 2-амино-5-фторпиридина.

^1H NMR (400 МГц, DMSO-D_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 4.34 (s, 2H).

Пример 17. (R)-1-[(5-Фторпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



2-Хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (пример 17а) (31 мг) добавляли к раствору (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (49 мг) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Диэтиловый эфир (2 мл) добавляли к реакционной смеси, белое твердое вещество отфильтровывали, несколько раз промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (49 мг).

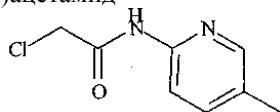
m/e 480 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO-D_6): δ 11.19 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.70-1.41 (m, 9H).

Пример 18.

(R)-1-[(5-Метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

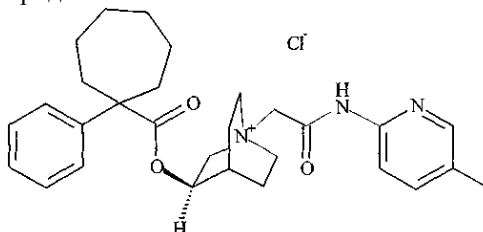
а) 2-Хлор-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение (0,50 г) получали в соответствии со способом, используемым в примере 14f, но с использованием 2-амино-5-пиколина.

^1H NMR (400 МГц, DMSO-D_6): δ 10.69 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

Пример 18. (R)-1-[(5-Метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



Указанное в заголовке соединение (36 мг) получали в соответствии со способом, используемым для получения примера 17, с использованием 2-хлор-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамида (пример 18а) вместо 2-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида.

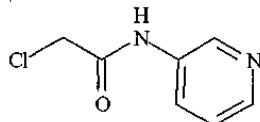
m/e 476 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.27 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.66-1.35 (m, 9H).

Пример 19.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

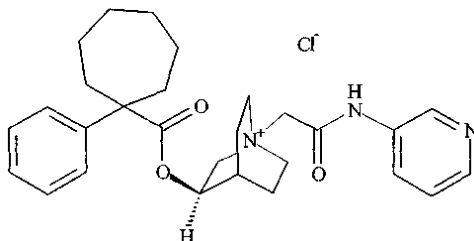
а) 2-Хлор-N-пиридин-3-ил-ацетамид



Смесь 3-аминопиридин (350 мг) и гидроксид натрия (0,6 г) растворяли в воде (8 мл) и реакционную смесь охлаждали в ледяной бане. Хлорацетил хлорид (1,19 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном, органический слой концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии, с элюцией 0-60% этилацетата/циклогексана с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г) в виде белого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.03 (ddd, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H).

Пример 19. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



Указанное в заголовке соединение (78 мг) получали при помощи способа, аналогичного используемому в примере 15, с использованием 2-хлор-N-пиридин-3-ил-ацетамида вместо 2-бром-N-пиридин-2-ил-ацетамида.

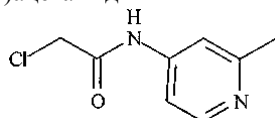
m/e 462 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.27 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.98 (ddd, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.28 (dd, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.71-1.27 (m, 9H).

Пример 20.

(R)-1-[(2-Метилпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

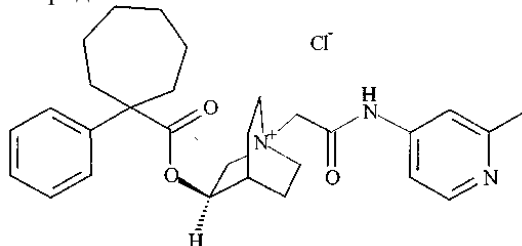
а) 2-Хлор-N-(2-метилпиридин-4-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение (1,0 г) получали в соответствии со способом, используемым в примере 14f, но с использованием 4-амино-2-метилпиридина.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.64 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Пример 20. (R)-1-[(2-Метилпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного используемому для получения примера 17. Дополнительной очистки достигали путем хроматографии на силикаге-

ле с элюцией 0-20% MeOH/дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (57 мг).

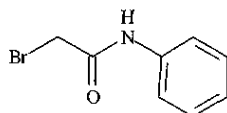
m/e 476 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.32 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.30 (dd, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 9H).

Пример 21.

(R)-1-Фенилкарбамоилметил-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан бромид.

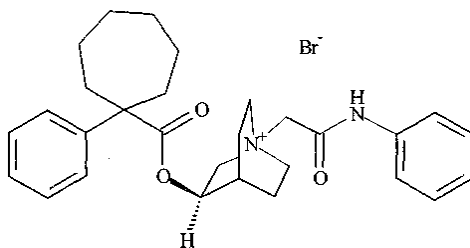
а) 2-Бром-N-фенилацетамид



К раствору бромацетил бромида (9,6 мл) и карбоната калия (11,4 г) в дихлорметане (100 мл) по каплям в течение 15-20 мин добавляли анилин (5 мл), вызывая нагревание реакционной смеси и образование белого осадка. Через 4,5 ч реакционную смесь выливали в воду, встряхивали в течение нескольких минут и затем фазы разделяли. Органический слой промывали водой и концентрировали до небольшого объема, что приводило к осаждению твердого вещества, которое отфильтровывали с получением указанного в подзаголовке соединения (970 мг) в виде белого твердого вещества.

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.03 (s, 2H).

Пример 21. (R)-1-Фенилкарбамоилметил-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан бромид



К (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловому) эфиру 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (50 мг) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 2-бром-N-фенилацетамид (пример 21а) (36 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Эфир добавляли к реакционной смеси, получающееся в результате твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (39 мг).

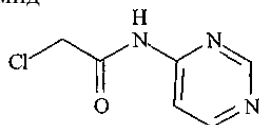
m/e 461 $[M]^+$.

1H NMR (DMSO- D_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 9H).

Пример 22.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-4-ил-карбамоилметил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

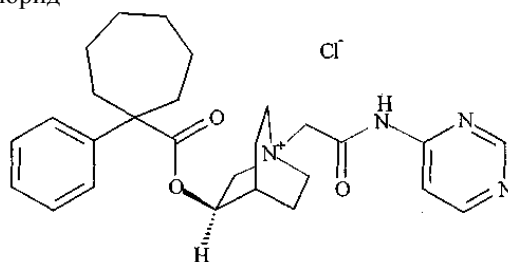
а) 2-Хлор-N-пиримидин-4-ил-ацетамид



Раствор хлорацетил хлорида (1,22 ммоль) в безводном $CHCl_3$ (2,4 мл) добавляли медленно к смеси 4-аминопиримидина (1,11 ммоль) и Et_3N (1,66 ммоль) в безводном $CHCl_3$ (22 мл) при комнатной температуре. Ярочно-желтая смесь постепенно превращалась в оранжевую и через 4 ч реакцию гасили H_2O (1 мл). После перемешивания в течение 15 мин смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH/дихлорметан) с получением желтого твердого вещества (122 мг).

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.21 (s, 1H), 8.93-8.90 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 4.40 (s, 2H).

Пример 22. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,44 ммоль) и 2-хлор-N-пиримидин-4-ил-ацетамид (пример 22а) (0,48 ммоль) в безводном MeCN (2 мл) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение 2,5 суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (2-10% MeOH/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (134 мг).

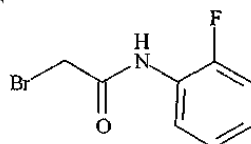
m/e 463 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.66-1.39 (m, 9H).

Пример 23.

(R)-1-[(2-Фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

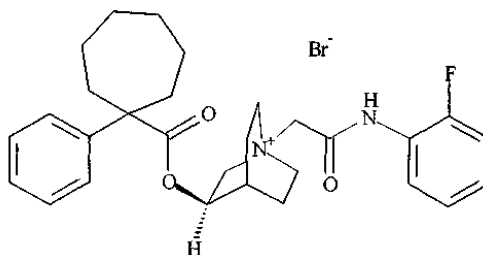
а) 2-Бром-N-(2-фторфенил)ацетамид



К смеси 2-фторанилина (2 мл) и карбоната калия (4,3 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли бромацетил бромид (3,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем добавляли воду и фазы разделяли. Органический слой концентрировали, остаток обрабатывали простым эфиром и вновь упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (4,98 г) в виде кремового твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.38 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 4.05 (s, 2H).

Пример 23. (R)-1-[(2-Фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



Смесь (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (56 мг) и 2-бром-N-(2-фторфенил)ацетамида (пример 23а) (44 мг) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Получающийся в результате осадок собирали путем фильтрования, промывали простым эфиром и сушили в вакууме при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (52 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

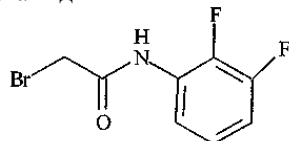
m/e 479 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.34 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 8H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.39 (s, 9H).

Пример 24.

(R)-1-[(2,3-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

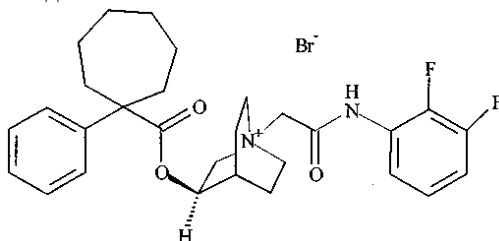
а) 2-Бром-N-(2,3-дифторфенил)ацетамид



К смеси 2,3-дифторанилина (630 мг) и карбоната калия (1,01 г) в дихлорметане (30 мл) добавляли бромацетил бромид (0,86 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, затем добавляли воду и фазы разделяли. Органический слой концентрировали с получением смеси 2:1 указанного в подзаголовке соединения и бромацетил бромида. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Летучие вещества выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,15 г) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.05 (d, 2H).

Пример 24. (R)-1-[(2,3-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



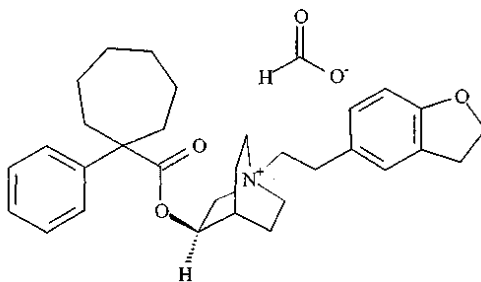
Указанное в заголовке соединение (бесцветное твердое вещество, 28 мг, 31%) получали при помощи способа, аналогичного используемому для примера 23, с использованием 2-бром-N-(2,3-дифторфенил)ацетамида (пример 24а) вместо 2-бром-N-(2-фторфенил)ацетамида.

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

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.54 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.32-7.16 (m, 7H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

Пример 25.

(R)-1-[2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат



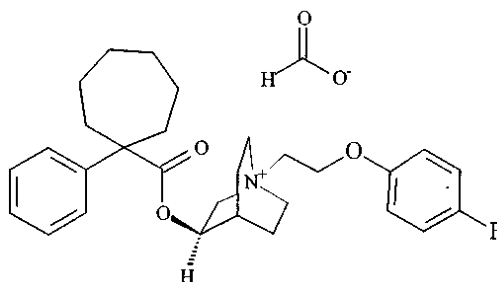
Смесь 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира (пример 14е) (126 мг) и 5-(2-бромэтил)-2,3-дигидробензофурана (105 мг, 0,46 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Летучие вещества упаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией дихлорметаном, затем 5%, затем 10% MeOH /дихлорметан. Необходимые фракции объединяли и упаривали, остаток растирали с дихлорметаном с получением беловатой пены. Дополнительную очистку осуществляли при помощи обращенно-фазовой HPLC (5-98% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащая 0,1% муравьиную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг) в виде белого клейкого твердого вещества.

m/e 474 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.35 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.47-3.25 (m, 5H), 3.20-3.06 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 3H), 1.69-1.44 (m, 10H).

Пример 26.

(R)-1-[2-(4-Фторфенокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат



Смесь (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (50 мг) и 1-(2-бромметокси)-4-фторбензола (50 мг) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Очистка при помощи преп. HPLC с использованием 5-98% MeCN/H₂O, содержащей 0,1% муравьиную кислоту, позволила получить указанное в заголовке соединение (19 мг) в виде бесцветного масла.

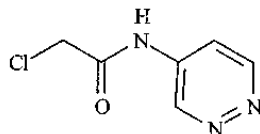
m/e 466 [M]⁺.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 8.39 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.20-7.11 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.93 (ddd, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.56-1.46 (m, 4H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 9H).

Пример 27.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридазин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат.

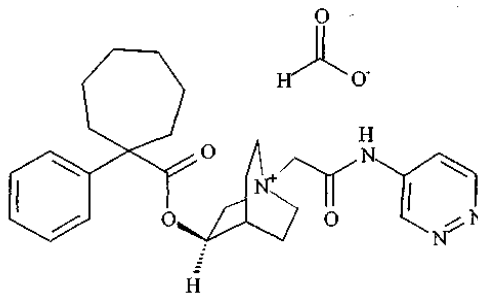
а) 2-Хлор-N-пиридазин-4-ил-ацетамид



Раствор пиридазин-4-ил-амин (1,0 г) в безводном дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C в ледяной бане. Добавляли триэтиламин (1,6 мл), а затем медленно добавляли хлорацетил хлорид (0,92 мл). После завершения добавления ледяную баню удаляли, реакционную смесь оставляли для достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и дихлорметаном (30 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали пентаном, водой и дополнительным количеством пентана с получением указанного в подзаголовке соединения (0,87 г, 48%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 11.17 (s, 1H), 9.33 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.39 (s, 2H).

Пример 27. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридазин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат



2-Хлор-N-пиридазин-4-ил-ацетамид (пример 27а) (58 мг) добавляли к раствору (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (100 мг) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Диэтиловый эфир (2 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при 40°C в течение ночи. Фильтрат упаривали, комбинировали с твердым веществом и очищали при помощи колонной хроматографии с элюцией 0-15% MeOH/дихлорметан. Дополнительная очистка при помощи обращенно-фазовой преп. HPLC с градиентной элюцией от 15% MeCN/H₂O, содержащей 0,1% муравьиную кислоту, с увеличением 1%/мин, позволило получить указанное в заголовке соединение (19 мг) в виде бесцветной смолы.

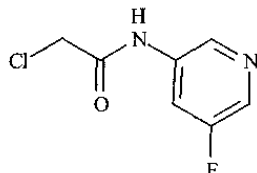
m/e 463 [M]⁺.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 9H).

Пример 28.

(R)-1-[(5-Фторпиридин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

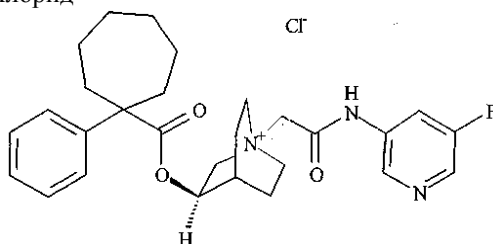
а) 2-Хлор-N-(5-фторпиридин-3-ил)ацетамид



Раствор 3-амино-5-фторпиридина (1 г) в безводном дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C в ледяной бане. Добавляли триэтиламин (1,36 мл), а затем медленно добавляли хлорацетил хлорид (0,78 мл). После завершения добавления ледяную баню удаляли, реакционную смесь оставляли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и дихлорметаном (30 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл), сушили (MgSO_4) и упаривали с получением неочищенного продукта. Очистку осуществляли путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-30% этилацетата/циклогексана с получением указанного в подзаголовке соединения (1,0 г) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.77 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.04 (dt, 1H), 4.33 (s, 2H).

Пример 28. (R)-1-[(5-Фторпиридин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



2-Хлор-N-(5-фторпиридин-3-ил)ацетамид (пример 28а) (53 мг) добавляли к раствору (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (84 мг) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

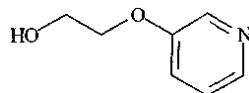
m/e 480 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.99 (dt, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Пример 29.

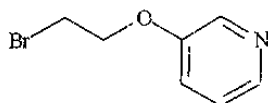
(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[2-(пиридин-3-ил-окси)этил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат.

а) 2-(Пиридин-3-ил-окси)этанол



Указанные в подзаголовке соединения (0,99 г, 63%) получали в соответствии со способом, описанным в WO 2004/000829.

б) 3-(2-Бромэтокси)пиридин

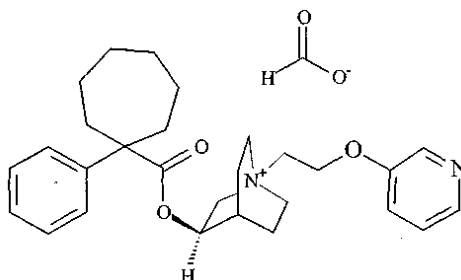


Раствор 2-(пиридин-3-ил-окси)этанола (200 мг) в 5 мл дихлорметана охлаждали до 0°C и порциями обрабатывали тетрабромидом углерода (524 мг), а затем трифенилфосфином (415 мг). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 45 мин. Летучие вещества упаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc /пентаном с получением указанного в заголовке соединения (204 мг) в виде бесцветной жидкости,

которую использовали без дополнительной очистки.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.34 (dd, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

Пример 29. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[2-(пиридин-3-ил-окси)этил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат



Указанное в заголовке соединение (10 мг, 13%, бесцветная смола) получали с использованием способа, аналогичного используемому для получения примера 25 с использованием 3-(2-бромэтокси)пиридина (пример 29b) вместо 5-(2-бромэтил)-2,3-дигидробензофурана.

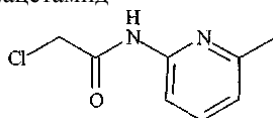
m/e 449 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 9H).

Пример 30.

(R)-1-[(6-Метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

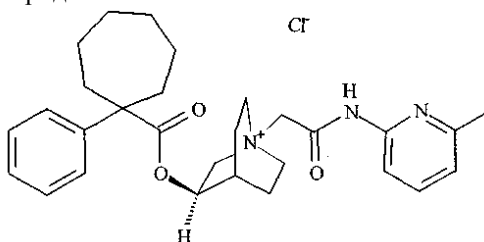
а) 2-Хлор-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид



Указанное в подзаголовке соединение (0,95 г, 58%, белое твердое вещество) получали с использованием способа, аналогичного используемому для получения примера 28а, с использованием 2-амино-6-пиколина вместо 3-амино-5-фторпиридина.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.73 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

Пример 30. (R)-1-[(6-Метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



Указанное в заголовке соединение (34 мг, 43%, белое твердое вещество) получали с использованием способа, аналогичного используемому для получения примера 17 с использованием 2-хлор-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамида (пример 30а) вместо 2-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида.

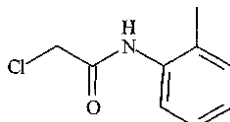
m/e 476 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Пример 31.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(орто-толилкарбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

а) 2-Хлор-N-орто-толилацетамид

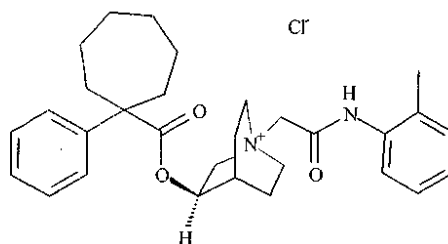


Указанное в подзаголовке соединение (0,83 г, 49%, не совсем белое твердое вещество) получали с

использованием способа, аналогичного используемому для получения примера 28а, с использованием ортотоллидина вместо 3-амино-5-фторпиридина.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 9.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

Пример 31. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(орто-толилкарбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



Указанное в заголовке соединение (25 мг, 35%, белое твердое вещество) получали с использованием способа, аналогичного используемому для получения примера 17, с использованием 2-хлор-орто-толилацетамида (пример 31а) вместо 2-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида.

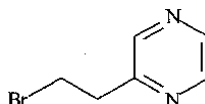
m/e 475 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.26 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.23-7.09 (m, 4H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.31 (dd, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Пример 32.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(2-пиразин-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

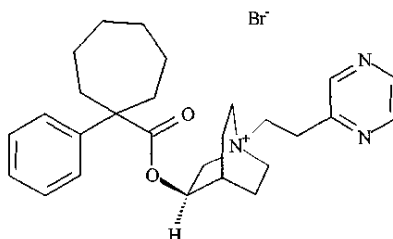
а) 2-(2-Бромэтил)пиразин



К раствору 2-(2'-гидроксиэтил)пиразина (0,91 г) в 30 мл дихлорметана при 0°C порциями добавляли четырехбромистый углерод (2,65 г), а затем трифенилфосфин (2,1 г). Раствор становился очень темным. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь адсорбировали на диатомовой земле HMN и очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-5% MeOH/дихлорметан с получением кремообразного твердого вещества (3,07 г), которое дополнительно очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-50% EtOAc/пентан с получением указанного в подзаголовке соединения (0,47 г, 34%) в виде желтого масла.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.56-8.48 (m, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.37 (t, 2H).

Пример 32. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(2-пиразин-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



2-(2-Бромэтил)пиразин (пример 32а) (43 мг) добавляли к раствору 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира (пример 14е) (50 мг) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 68 ч. Летучие вещества упаривали, продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-20% MeOH/дихлорметан. Необходимые фракции объединяли и концентрировали, растворяли в дихлорметане, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде желтого клейкого стеклообразного вещества.

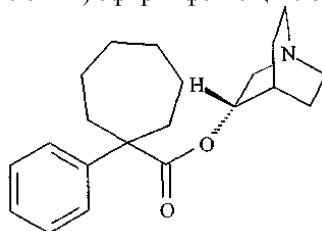
m/e 434 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.86 (ddd, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.49-3.30 (m, 3H), 3.24-3.12 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.57-1.37 (m, 9H).

Пример 33.

(S)-1-(3-Феноксипропил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат.

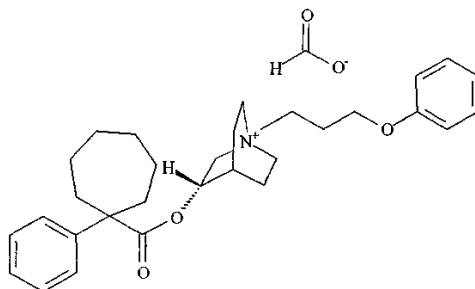
а) (S)-1-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты



Раствор (S)-(+)-3-хинуклидинола (299 мг) и метилового эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14d) (455 мг) в 6,5 мл безводного толуола в атмосфере азота обрабатывали 60% дисперсией гидрида натрия (94 мг), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и оставляли на выходные дни. Добавляли EtOAc и насыщ. NaHCO_3 (водн.) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc ($\times 3$), объединенный органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4) и упаривали с получением неочищенного продукта. Очистку осуществляли путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в подзаголовке соединения (384 мг) в виде желтого масла.

^1H NMR (300 МГц, CD_3OD): δ 7.39-7.27 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.80 (dt, 1H), 3.16 (ddd, 1H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.72-1.44 (m, 11H), 1.38-1.25 (m, 1H).

Пример 33. (S)-1-(3-Феноксипропил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат



Смесь 3-феноксипропил бромида (0,026 мл) добавляли к раствору (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 33a) (50 мг) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 72 ч, затем нагревали до 50°C в течение 3 суток. Летучие вещества упаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением 57 мг гигроскопической пены; дополнительную очистку осуществляли при помощи обращенно-фазовой HPLC с использованием колонки C18 с элюцией 5-95% MeCN/ H_2O , содержащей 0,1% муравьиную кислоту, в течение 30 мин, что позволило получить указанное в заголовке соединения (43 мг) в виде масла.

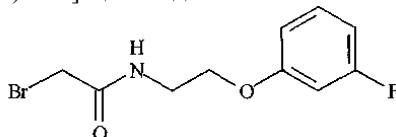
m/e 462 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.38 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.07-4.97 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.16-1.77 (m, 7H), 1.69-1.43 (m, 10H).

Пример 34.

(R)-1-{[2-(3-Фторфенокси)этилкарбамоил]метил}-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

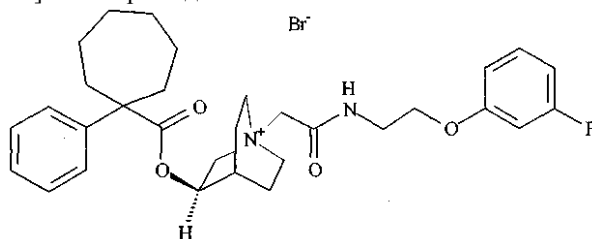
а) 2-Бром-N-[2-(3-фторфенокси)этил]ацетамид



Смесь 2-(3-фторфенокси)этиламина (0,93 г) и карбоната калия (1,24 г) в дихлорметане (20 мл) при 0°C обрабатывали бромацетил бромидом (1,04 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 6 ч. Воду добавляли и смесь перемешивали до прекращения выделения пузырьков. Органический слой отделяли и органический слой упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-50% EtOAc/петан с получением указанного в подзаголовке соединения (1,17 г) в виде коричневого масла.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7.24 (dt, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 6.63 (dt, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (q, 2H).

Пример 34. (R)-1-{[2-(3-Фторфенокси)этилкарбамоил]метил}-3-(1-фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



Указанное в заголовке соединение (70 мг, 76%, желтая пена) получали при помощи способа, аналогичного используемому для получения примера 32, с использованием 2-бром-N-[2-(3-фторфенокси)этил]ацетамида (пример 34а) вместо 2-(2-бромэтил)пиразина.

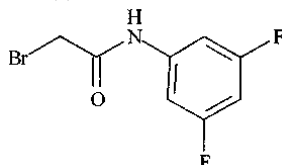
m/e 523 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 8.74 (t, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 3H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 5H), 3.57-3.40 (m, 6H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 9H).

Пример 35.

(R)-1-[(3,5-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

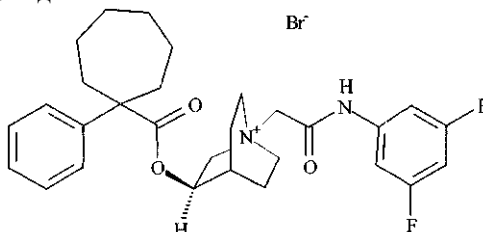
а) 2-Бром-N-(3,5-дифторфенил)ацетамид



Указанное в подзаголовке соединение (2,02 г, бесцветное воскообразное твердое вещество) получали с использованием способа, аналогичного используемому для получения примера 38а, но с использованием 3,5-дифторанилина вместо 2,6-дифторанилина.

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.63 (td, 1H), 4.02 (s, 2H).

Пример 35. (R)-1-[(3,5-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



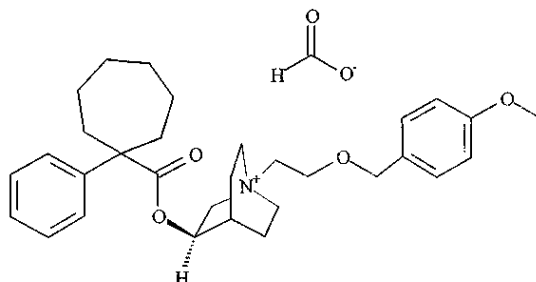
Смесь 2-бром-N-(3,5-дифторфенил)ацетамид (42 мг) (пример 35а) и (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (50 мг) в MeCN (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Твердый осадок отфильтровывали, промывали простым эфиром и сушили при 50°C в вакууме в течение ночи. Маточные растворы упаривали, обрабатывали простым эфиром и получающееся в результате твердое вещество отфильтровывали. Твердые вещества объединяли и кристаллизовали из горячего изопропилового спирта с получением указанного в заголовке соединения (15 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

m/e 497 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.89 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 7H), 7.01 (tt, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 9H).

Пример 36.

(R)-1-[2-(4-метоксибензилокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат



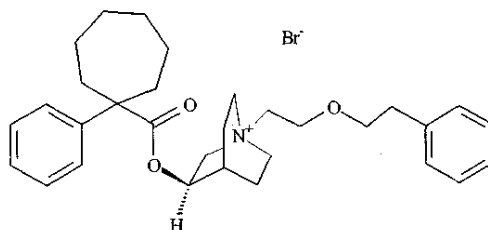
Смесь 1-(2-бромэтоксиметил)-4-метоксибензола (42 мг) и (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (50 мг) в MeCN (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли еще 1,1 эквивалент 1-(2-бромэтоксиметил)-4-метоксибензола, смесь нагревали при 80°C в течение еще 48 ч. Летучие вещества упаривали и неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% 10% раствора конц. NH₃/MeOH в дихлорметане с получением 61 мг масла, которое дополнительно очищали при помощи обращенно-фазовой HPLC (колонка Gemini 5 мкм C6 фенил) с элюцией 5-95% MeOH/H₂O, содержащей 0,1% муравьиную кислоту, в течение 30 мин с УФ-обнаружением при 220 нм. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (34 мг) в виде масла.

m/e 492 [M]⁺.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 7H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.92-3.63 (m, 6H), 3.46-3.29 (m, 5H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.75-1.51 (m, 10H).

Пример 37.

(R)-1-(2-Фенилэтилоксиэтил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



Указанное в заголовке соединение (68 мг, 77%, клейкое твердое вещество) получали в соответствии со способом, аналогичным используемому для примера 36, с использованием [2-(2-бромэтокс)этил]-бензола вместо 1-(2-бромэтоксиметил)-4-метоксибензола.

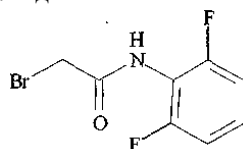
m/e 476 [M]⁺.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 7.32-7.11 (m, 10H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.41-3.11 (m, 6H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.38-2.21 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.67-1.32 (m, 10H).

Пример 38.

(R)-1-[(2,6-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

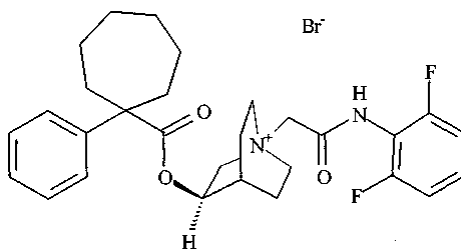
а) 2-Бром-N-(2,6-дифторфенил)ацетамид



К смеси 2,6-дифторанилина (1,12 г) и карбоната калия (1,8 г) в 50 мл дихлорметана добавляли бромацетил бромид (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляли воду, смесь перемешивали в течение нескольких часов, затем фазы разделяли на гидрофобной фритте и органический слой упаривали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/циклогексан с получением указанного в подзаголовке соединения (0,92 г) в виде белого твердого вещества.

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.98 (t, 2H), 4.08 (s, 2H).

Пример 38. (R)-1-[(2,6-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



Смесь 2-бром-N-(2,6-дифторфенил)ацетамида (пример 38а) (42 мг) и (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (50 мг) в MeCN (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Добавляли еще 20 мг 2-бром-N-(2,6-дифторфенил)ацетамида и перемешивание продолжали в течение еще 22 ч. Летучие вещества упаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (41 мг) в виде бесцветной пены.

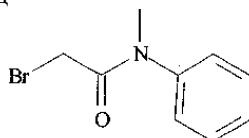
m/e 497 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.40 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.68-1.25 (m, 9H).

Пример 39.

(R)-1-[(Метилфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат.

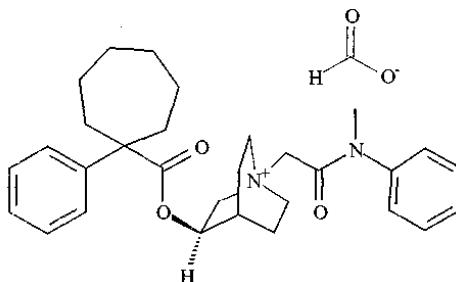
а) 2-Бром-N-метил-N-фенилацетамид



К смеси N-метиланилина (5 мл) и карбоната калия (9,6 г) в 100 мл дихлорметана добавляли бром-ацетил бромид (8,1 мл) (экзотермия). Смесь перемешивали в течение 4,5 ч, затем добавляли воду. Фазы разделяли и органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали, остаток суспендировали в дихлорметане и промывали водой. Органический слой перемешивали с еще одной порцией воды в течение нескольких минут и затем слои отделяли. Упаривание органического слоя позволило получить указанное в подзаголовке соединение (10,2 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.50-7.36 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).

Пример 39. (R)-1-[(Метилфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан формиат



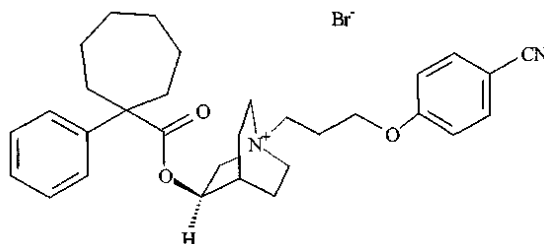
Смесь 2-бром-N-метил-N-фенилацетамида (пример 39а) (38 мг) и (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (50 мг) в 1 мл MeCN перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан. Дополнительная очистка при помощи обращенно-фазовой HPLC с элюцией 20-90% MeCN/ H_2O , содержащей 0,1% муравьиную кислоту, позволила получить указанное в заголовке соединение (17 мг) в виде бесцветной смолы.

m/e 475 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6 с каплей TFA-D): δ 8.08 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (dd, 3H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 3H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.16-3.09 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.71-1.36 (m, 10H).

Пример 40.

(R)-1-[3-(4-Цианофенокси)пропил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



Смесь 4-(3-бром-пропокси)бензонитрила (41 мг) и (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (52 мг) в MeCN (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение еще 16 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток растирали с простым эфиром с получением беловатого твердого вещества, которое растирали с EtOAc и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (61 мг) в виде белого твердого вещества.

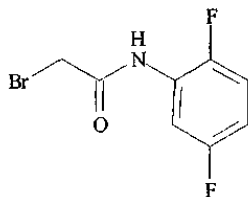
m/e 487 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.82 (ddd, 1H), 3.43-3.26 (m, 5H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 10H).

Пример 41.

(R)-1-[(2,5-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

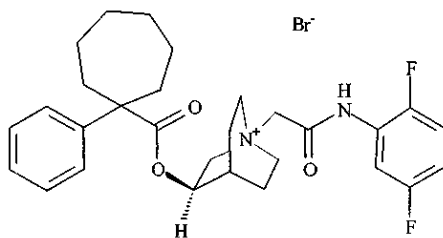
а) 2-Бром-N-(2,5-дифторфенил)ацетамид



Указанное в подзаголовке соединение (3,6 г, 90%, оранжевое твердое вещество) получали при помощи способа, аналогичного используемому для получения примера 38а, с использованием 2,5-дифторанилина вместо 2,6-дифторанилина.

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (ddd, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 4.04 (s, 2H).

Пример 41. (R)-1-[(2,5-Дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



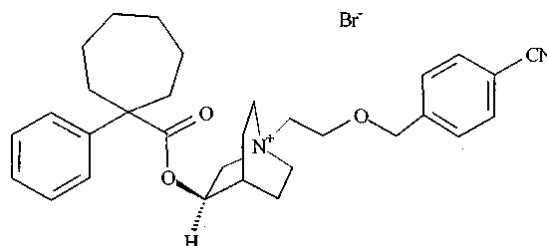
Смесь 2-бром-N-(2,5-дифторфенил)ацетамида (пример 41а) (47 мг) и (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (56 мг) в MeCN (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Получающийся в результате осадок отфильтровывали, промывали простым эфиром и сушили при 50°C в вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (65 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

m/e 497 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.51 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (ddd, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.66-1.41 (m, 9H).

Пример 42.

(R)-1-[2-(4-Цианобензилокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



Смесь 4-(2-бромэтоксиметил)бензонитрила (41 мг, 0,17ммоль) и (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (51 мг) в MeCN (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Получающееся в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали простым эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70 мг) в виде белого твердого вещества.

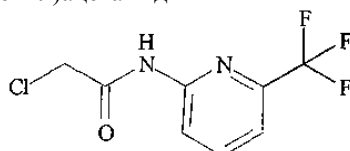
m/e 487 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 7.80 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94-3.78 (m, 3H), 3.56-3.35 (m, 5H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.98-1.77 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.60-1.38 (m, 9H).

Пример 43.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[(6-трифторметилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

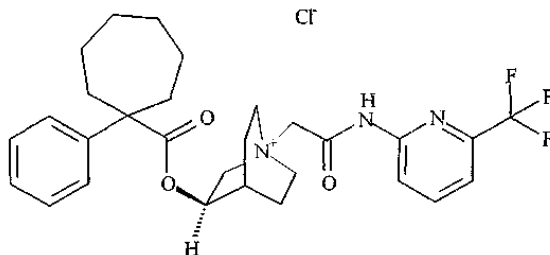
а) 2-Хлор-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид



Указанное в подзаголовке соединение (1,1 г, колич., белое твердое вещество) получали при помощи способа, аналогичного используемому для получения примера 14f, с использованием 2-амино-6-(трифторметил)пиридина вместо 2-аминопиридина и добавлением хлорацетил хлорида при комнатной температуре, а не при 0°C.

1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.22 (s, 2H).

Пример 43. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[(6-трифторметилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



Указанное в заголовке соединение (66 мг, 76%, белое твердое вещество) получали при помощи способа, аналогичного используемому для получения примера 14, с использованием 2-хлор-N-(3-трифторметилфенил)ацетамида (пример 43 а) вместо 2-хлор-N-пиридин-2-ил-ацетамида.

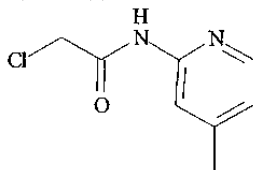
m/e 530 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.48 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

Пример 44.

(R)-1-[(4-Метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

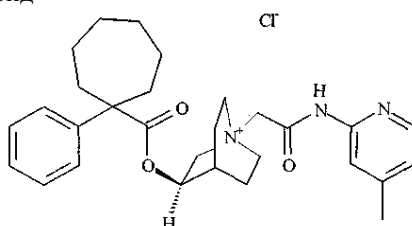
а) 2-Хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)ацетамид



Указанное в подзаголовке соединение (1,3 г, 74%, твердое вещество) получали при помощи способа, аналогичного используемому для получения примера 14f, с использованием 2-амино-4-метилпиридина вместо 2-аминопиридина и добавлением хлорацетилхлорида при комнатной температуре, нежели чем при 0°C.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Пример 44. (R)-1-[(4-Метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



К раствору (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (100 мг) в 1 мл MeCN добавляли 2-хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)ацетамид (пример 44a) (62 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (80 мг) в виде белого твердого вещества.

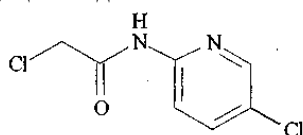
m/e 476 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.73-1.31 (m, 9H).

Пример 45.

(R)-1-[(5-Хлорпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

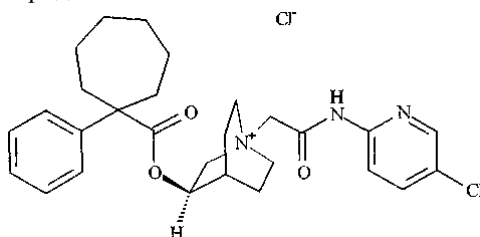
а) 2-Хлор-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид



Указанное в подзаголовке соединение (0,33 г, 20%) получали при помощи способа, аналогичного используемому для получения примера 14f, с использованием 2-амино-5-хлорпиридина вместо 2-аминопиридина и добавления хлорацетилхлорида при комнатной температуре, нежели чем при 0°C.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 4.20 (d, 2H).

Пример 45. (R)-1-[(5-Хлорпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



Указанное в заголовке соединение (103 мг, 63%, белое твердое вещество) получали при помощи способа, аналогичного используемому для получения примера 44, с использованием 2-хлор-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида (пример 45a) вместо 2-хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)ацетамида.

m/e 496 $[\text{M}]^+$.

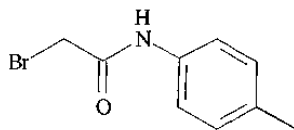
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.26 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H),

7.22-7.17 (m, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Пример 46.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пара-толилкарбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

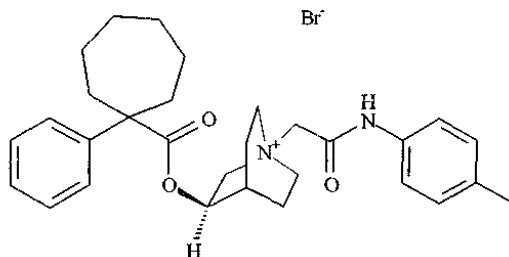
а) 2-Бром-N-пара-толилацетамид



К раствору пара-толуидина (2,35 г) в 100 мл дихлорметана добавляли карбонат калия (6,21 г). Реакционную смесь продували аргоном, затем бромацетил бромид (1,6 мл) добавляли по каплям и затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч. Воду добавляли и слои отделяли. Органический слой обрабатывали циклогексаном и объем уменьшали в вакууме, вызывая осаждение твердого вещества, которое отфильтровывали с получением указанного в подзаголовке соединения (2,67 г) в виде беловатого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

Пример 46. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пара-толилкарбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



К (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловому) эфиру 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (51 мг) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 2-бром-N-пара-толилацетамид (пример 46а) (39 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Вещество перекристаллизовывали из смеси ацетонитрил/этилацетат с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (16 мг).

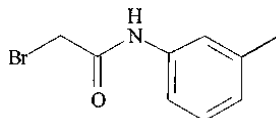
m/e 475 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.40 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Пример 47.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(метатолилкарбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

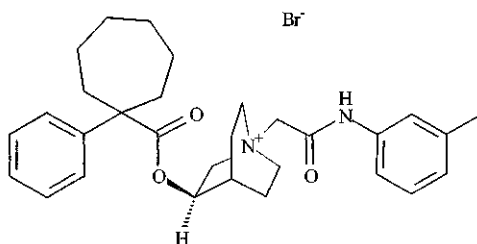
а) 2-Бром-N-метатолилацетамид



К раствору мета-толуидина (5,35 г) в 150 мл дихлорметана добавляли карбонат калия (17,3 г). Реакционную смесь продували аргоном, затем добавляли по каплям бромацетил бромид (3,6 мл) в течение приблизительно 15 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Воду добавляли и слои отделяли. Органический слой упаривали и остаток обрабатывали смесью EtOAc/циклогексан. Осадок отфильтровывали и удаляли. Маточные растворы упаривали и очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/циклогексан с получением указанного в подзаголовке соединения (6,13 г) в виде беловатого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

Пример 47. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(метатолилкарбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



К (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловому) эфиру 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (50 мг) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 2-бром-N-метатолилацетамид (пример 47а) (38 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Вещество очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (37 мг) в виде бесцветной пены.

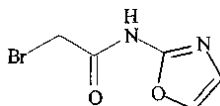
m/e 475 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Пример 48.

(R)-1-(Оксазол-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

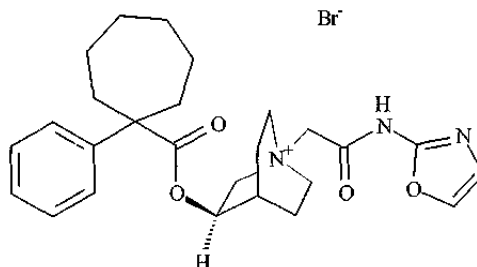
а) 2-Бром-N-оксазол-2-ил-ацетамид



Раствор бромацетил бромида (0,44 мл) в безводном $CHCl_3$ (5 мл) добавляли по каплям к суспензии 2-амино-1,3-оксазола (0,39 г) и триэтиламина (0,96 мл) в безводном $CHCl_3$ (92 мл) при комнатной температуре. Коричневую смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч, затем гасили H_2O (2 мл) и перемешивали в течение 20 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении до светло-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 1-3% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (0,56 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H).

Пример 48. (R)-1-(Оксазол-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



1-Фенилциклогептанкарбоновой кислоты (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир (пример 14е) (0,31 ммоль) и 2-бром-N-оксазол-2-ил-ацетамид (пример 48а) (0,31 ммоль) перемешивали в безводном MeCN при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и желтое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюцией 0-15% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде белого твердого вещества.

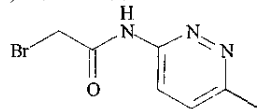
m/e 452 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6 , 353K (79,85°C)): δ 7.67 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 9H).

Пример 49.

(R)-1-[(6-Метилпиридазин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

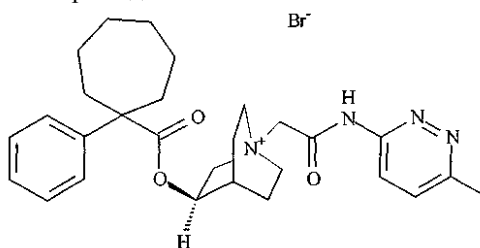
а) 2-Бром-N-(6-метилпиридазин-3-ил)ацетамид



Раствор бромацетил бромида (0,22 мл) в безводном CHCl_3 (4 мл) добавляли медленно к суспензии 3-амино-6-метилпиридазина (0,24 г) и триэтиламина (0,47 мл) в безводном CHCl_3 (45 мл) при комнатной температуре. Коричневую смесь оставляли перемешиваться в течение 3,5 ч, затем гасили H_2O (1,5 мл) и перемешивали в течение 20 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении до коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 1-2% MeOH /дихлорметан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г) в виде розоватого/бежевого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.41 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

Пример 49. (R)-1-[(6-Метилпиридазин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,20 ммоль) и 2-бром-N-(6-метилпиридазин-3-ил)ацетамид (пример 49а) (0,20 ммоль) перемешивали вместе в безводном MeCN при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, желтое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюцией 0-15% MeOH /дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (65 мг) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

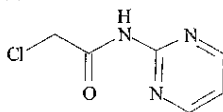
m/e 477 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.19 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 4H), 7.20-7.12 (m, 1H), 5.18-4.96 (m, 3H), 4.41 (dd, 1H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.81 (d, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.69-1.30 (m, 9H).

Пример 50.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

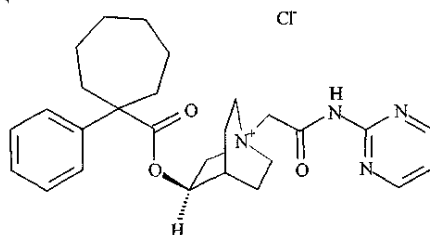
а) 2-Хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамид



Раствор 2-аминопиримидина (2,0 г) в безводном дихлорметане (17 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали триэтиламином (2,6 мл), а затем медленно добавляли хлорацетил хлорид (1,5 мл, 18,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном ($\times 2$). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 10% MeOH /дихлорметан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г) в виде зеленого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8.84 (s, 1H), 8.65 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 4.46 (s, 2H).

Пример 50. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е, 0,30 ммоль) и 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамид (пример 50а) (0,36 ммоль) в MeCN (1,5 мл) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (90 мг).

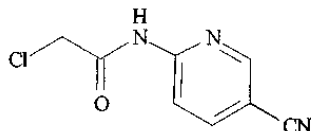
m/e 463 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.19 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 9H).

Пример 51.

(R)-1-[(5-Циано-2-пиридин-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

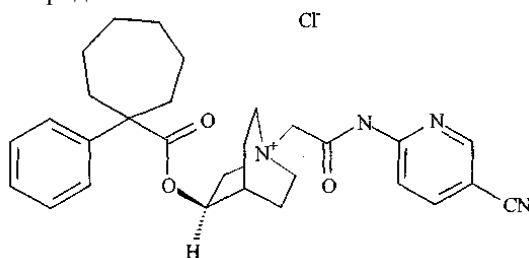
а) 2-Хлор-N-(5-циано-2-пиридин-ил)ацетамид



Раствор 2-амино-5-циано-2-пиридина (2,0 г) в безводном дихлорметане (17 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали триэтиламино (2,6 мл), а затем медленно добавляли хлорацетил хлорид (1,5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном ($\times 2$). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 50% EtOAc/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,17 г) в виде светло-коричневого твердого вещества.

1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 4.23 (s, 2H).

Пример 51. (R)-1-[(5-Циано-2-пиридин-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,30 ммоль) и 2-хлор-N-(5-циано-2-пиридин-ил)ацетамид (пример 51а) (0,36 ммоль) в MeCN (1,5 мл) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг).

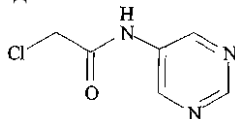
m/e 487 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.56 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Пример 52.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-5-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

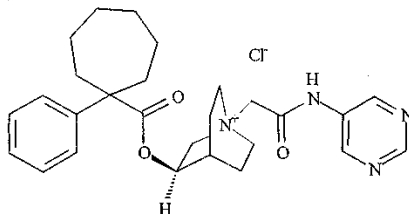
а) 2-Хлор-N-пиримидин-5-ил-ацетамид



5-Аминопиримидин (450 мг) суспендировали в DCE (2 мл) и ацетонитриле (2 мл) во флаконе для микроволнового реактора. Добавляли при перемешивании хлорацетил хлорид (0,377 мл). Флакон закрывали и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 5 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом (2×5 мл), DCE (2×5 мл) и пентаном (2×30 мл), затем распределяли между насыщенным бикарбонатом натрия и DCE (50 мл/50 мл), обеспечивая поддержание щелочного состояния водного слоя. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCE (2×75 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (200 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 10.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 4.35 (s, 2H).

Пример 52. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-5-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (115 мг) в ацетонитриле (2 мл) обрабатывали 2-хлор-N-пиримидин-5-ил-ацетамидом (пример 52а) (66 мг) с получением темно-коричневого раствора, который перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Получающееся в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали охлажденным ацетонитрилом (2 мл) и пентаном (3 мл) и сушили в вакууме при 45°C с получением указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (151 мг).

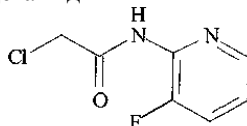
m/e 463 [M]⁺.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 11.70 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Пример 53.

(R)-1-[(3-Фторпиримидин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

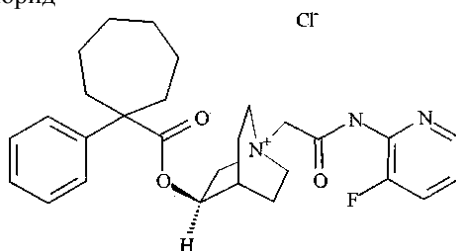
а) 2-Хлор-N-(3-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



2-Амино-3-фторпиримидин (1,5 г) растворяли в DCE (15 мл) и хлорацетилхлорид (1,1 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали, получающееся в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали DCE, MeCN и пентаном, затем суспендировали в дихлорметане и добавляли водный NaHCO₃ (насыщ.). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (×2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/циклогексан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (800 мг).

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 10.61 (s, 1H), 8.27 (dt, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.37 (s, 2H).

Пример 53. (R)-1-[(3-Фторпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,30 ммоль) и 2-хлор-N-(3-фторпиридин-2-ил)ацетамид (пример 53а) (0,36 ммоль) в MeCN (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (86 мг).

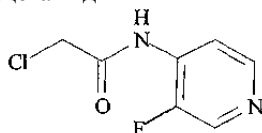
m/e 480 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.25 (dt, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 9H).

Пример 54.

(R)-1-[(3-Фторпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

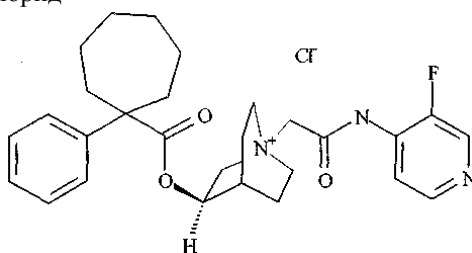
а) 2-Хлор-N-(3-фторпиридин-4-ил)ацетамид



Раствор 3-фторпиридин-4-ил-амин (0,2 г) в безводном дихлорметане (2 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали триэтиламино (0,28 мл), а затем медленно добавляли хлорацетил хлорид (0,16 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г) в виде розового твердого вещества.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 4.44 (s, 2H).

Пример 54. (R)-1-[(3-Фторпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,30 ммоль) и 2-хлор-N-(3-фторпиридин-4-ил)ацетамид (пример 54а) (0,36 ммоль) в MeCN (1,5 мл) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (110 мг).

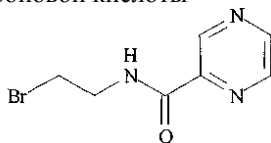
m/e 480 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

Пример 55.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{2-[(пиразин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

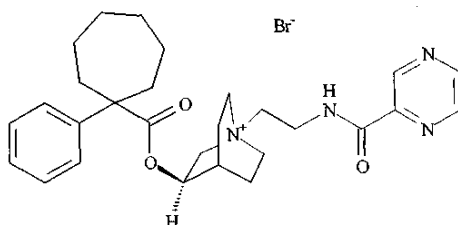
а) (2-Бромэтил)амид пиразин-2-карбоновой кислоты



2-Пиразинкарбовую кислоту (1 г) в дихлорметане (30 мл) обрабатывали триэтиламино (1,27 мл) и НАТУ (3,6 г) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли раствор 2-бромэтиламин гидробромида (1,5 г) и триэтиламина (1,27 мл) в дихлорметане (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл) и органический слой отделяли и промывали водой (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/дихлорметан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали с получением остатка, который растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным гидрокарбонатом натрия для обеспечения основности водного слоя. Органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,0 г) в виде белого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 9.21 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H).

Пример 55. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{2-[(пиразин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(2-Бромэтил)амид пиразин-2-карбоновой кислоты (пример 55a) (87 мг) добавляли к раствору (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (13 мг) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердое вещество осаждали и отфильтровывали, промывали охлажденным ацетонитрилом и сушили в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (96 мг) в виде белого твердого вещества.

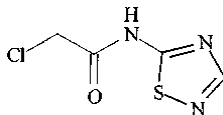
m/e 477 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 9.22 (t, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.51-3.28 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 3H), 1.69-1.37 (m, 10H).

Пример 56.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-([1,2,4]тиадиазол-5-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

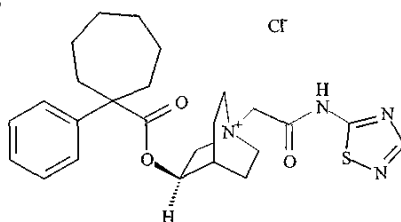
а) 2-Хлор-N-[1,2,4]тиадиазол-5-ил-ацетамид



Раствор [1,2,4]тиадиазол-5-ил-амин (3,0 г) в безводном дихлорметане (30 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали триэтиламино (4,6 мл), а затем медленно добавляли хлорацетил хлорид (2,6 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 50-75% EtOAc/циклогексан с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 13.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.52 (s, 2H).

Пример 56. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-([1,2,4]тиадиазол-5-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,30 ммоль) и 2-хлор-N-[1,2,4]тиадиазол-5-ил-ацетамид (0,36 ммоль) (пример 56а) в MeCN (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали охлажденным MeCN с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде твердого вещества.

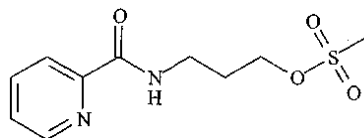
m/e 469 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 13.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.67-1.40 (m, 9H).

Пример 57.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{3-[(пиридин-2-карбонил)амино]пропил}-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

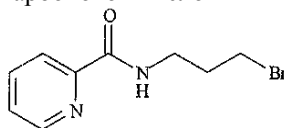
а) 3-[(Пиридин-2-карбонил)амино]пропиловый эфир метансульфоновой кислоты



Изобутил хлорформиат (3,35 мл) добавляли к раствору 2-пиридинкарбоновой кислоты (2,10 г) и N-метилморфолина (2,82 мл) в безводном THF (85 мл) при 0°C. Через 15 мин добавляли 3-амино-1-пропанол (1,31 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до розового твердого вещества и пропускали через слой диоксида кремния (1-5% MeOH/дихлорметан). Получающееся в результате коричневое масло суспендировали в дихлорметане (85 мл) и охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли Et₃N (4,75 мл) и метансульфонилхлорид (2,0 мл). Через 30 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч, а затем гасили H₂O (50 мл). Слои отделяли и органическую фазу промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.) и сушили (MgSO₄). Концентрирование при пониженном давлении позволило получить оранжевое масло, которое очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 90% EtOAc/циклогексан с получением указанного в подзаголовке соединения (2,06 г) в виде оранжевого масла.

1H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8.55 (ddd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.11 (p, 2H).

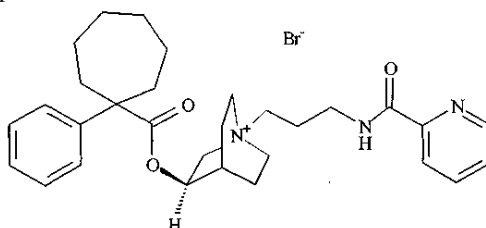
б) (3-Бромпропил)амид пиридин-2-карбоновой кислоты



Смесь 3-[(пиридин-2-карбонил)амино]пропилового эфира метансульфоновой кислоты (пример 57а) (1,96 г) и бромида лития (3,29 г) в ацетоне (19 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и остаток распределяли между EtOAc/H₂O (60 мл, 1:1). Фазы разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме до коричневого масла, которое затвердевало при стоянии. Очистка путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/циклогексан позволяет получить указанное в подзаголовке соединение (1,5 г) в виде белого твердого вещества.

1H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8.55 (ddd, 1H), 8.25-8.12 (s, 1H), 8.19 (dt, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 3.64 (q, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.22 (p, 2H).

Пример 57. (R)-3-(1-Фенилциклопептанкарбонилокси)-1-{3-[(пиридин-2-карбонил)амино]пропил}-1-азония-бицикло[2.2.2]октан бромид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклопептанкарбоновой кислоты (пример 14е) (0,31 ммоль) и (3-бромпропил)амид пиридин-2-карбоновой кислоты (пример 57b) (0,31 ммоль) перемешивали вместе в безводном MeCN (3 мл) при комнатной температуре в течение 16 суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и твердое вещество очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-15% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (145 мг) в виде белого твердого вещества.

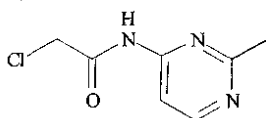
m/e 490 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 8.94 (t, 1H), 8.62 (ddd, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.58 (ddd, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.51-3.09 (m, 7H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.68-1.39 (m, 10H).

Пример 58.

(R)-1-[(2-Метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклопептанкарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

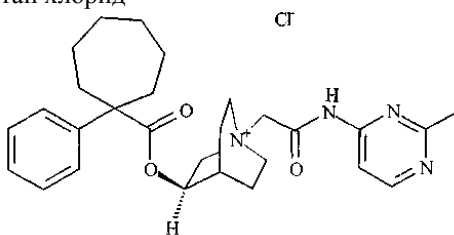
а) 2-Хлор-N-(2-метилпиримидин-4-ил)ацетамид



2-Метилпиримидин-4-ил-амин (545 мг) суспендировали в DCE (5 мл) и по каплям добавляли хлор-ацетилхлорид (0,4 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали с получением твердого вещества, которое фильтровали, промывали дихлорметаном, затем суспендировали в дихлорметане и добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (водн.). Органическую фазу собирали и водный слой экстрагировали дихлорметаном ($\times 2$). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества (70 мг, 7,5%).

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.16 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

Пример 58. (R)-1-[(2-Метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклопептанкарбонил-окси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклопептанкарбоновой кислоты (пример 14е, 0,29 ммоль) и 2-хлор-N-(2-метилпиримидин-4-ил)ацетамид (пример 58а) (0,35 ммоль) в MeCN (2,0 мл) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (55 мг).

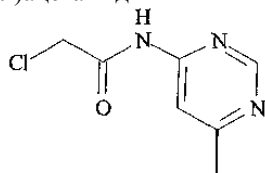
m/e 477 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 11.40 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 9H).

Пример 59.

(R)-1-[(6-Метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид.

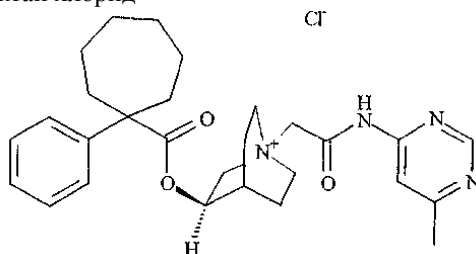
а) 2-Хлор-N-(6-метилпиримидин-4-ил)ацетамид



6-Метилпиримидин-4-ил-амин (545 мг) суспендировали в DCE (5 мл) и по каплям добавляли хлор-ацетилхлорид (0,4 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и получали твердое вещество. Взаимодействие повторяли, обе партии твердого вещества объединяли, промывали дихлорметаном, затем суспендировали в дихлорметане и добавляли насыщ. NaHCO₃ (водн.). Органическую фазу собирали и водный слой экстрагировали дихлорметаном (×2). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества (120 мг).

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

Пример 59. (R)-1-[(6-Метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонил-окси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан хлорид



(R)-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (0,30 ммоль) и 2-хлор-N-(6-метилпиримидин-4-ил)ацетамид (пример 59a) (0,36 ммоль) в MeCN (2 мл) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (125 мг).

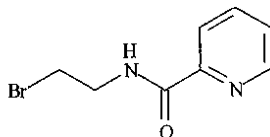
m/e 477 [M]⁺.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 11.39 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Пример 60.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{2-[(пиридин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

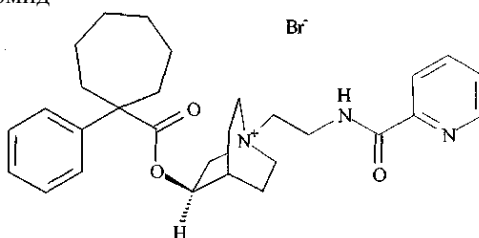
а) (2-Бромэтил)амид пиридин-2-карбоновой кислоты



Пиколиновую кислоту (0,99 г) в дихлорметане (30 мл) обрабатывали триэтиламин (1,27 мл) и НАТУ (3,6 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 2-бромэтиламин гидро-бромид (1,5 г) и триэтиламина (1,27 мл) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл) и слои отделяли. Органический слой промывали водой (3×50 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-100% EtOAc/дихлорметан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали, растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, обеспечивая поддержание щелочного состояния водного слоя. Органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (0,88 г) в виде белого твердого вещества.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-D₆): δ 9.01 (t, 1H), 8.66 (ddd, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.62 (ddd, 1H), 3.70 (q, 2H), 3.62 (t, 2H).

Пример 60. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-{2-[(пиридин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



(2-Бромэтил)амид пиридин-2-карбоновой кислоты (пример 60a) (75 мг) добавляли к раствору (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 14e) (98 мг) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли еще 10 мг (2-бромэтил)амида пиридин-2-карбоновой кислоты и реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией 0-10% MeOH/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (55 мг) в виде белого твердого вещества.

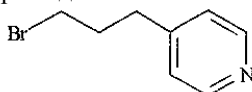
m/e 476 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 9.12 (t, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.61 (ddd, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 3.88 (ddd, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.49-3.27 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.69-1.38 (m, 10H).

Пример 61.

(R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(3-пиридин-4-ил-пропил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид.

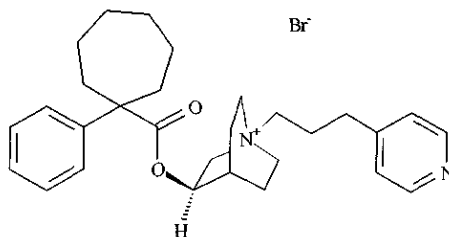
а) 4-(3-Бромпропил)пиридин гидробромид



Раствор 3-пиридин-4-ил-пропан-1-ола (2,88 мл) в бромистоводородной кислоте (16 мл, 141,43 ммоль) кипятили с обратным холодильником при 135°C в течение 18 ч. Охлажденный раствор концентрировали в вакууме и остаток перерастворяли в изопропанолe и повторно концентрировали (этот процесс повторяли еще трижды). Остаток растворяли в изопропанолe, обесцвечивали путем кипячения с активированным углеродом, фильтровали и прозрачный раствор оставляли кристаллизоваться в морозильнике в течение 48 ч. Образующиеся в результате кристаллы удаляли путем фильтрования, промывали изопропанолем/диэтиловым эфиром (1:1), а затем диэтиловым эфиром и затем сушили в вакууме при 40°C и при комнатной температуре с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (3,55 г).

1H NMR (400 МГц, D_2O): δ 8.64 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.30 (квint., 2H).

Пример 61. (R)-3-(1-Фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(3-пиридин-4-ил-пропил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октан бромид



4-(3-Бромпропил)пиридин гидробромид (пример 61a) (0,210 г) добавляли к диэтиловому эфиру (10 мл) и раствору гидроксида натрия (4 мл) (10%) в делительной воронке, смесь встряхивали и отделяли. Эфирный слой промывали водой (2×10 мл), сушили ($MgSO_4$) и упаривали с получением свободного основания в виде масла. К остатку добавляли (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иловый) эфир 1-фенилциклогептанкарбоновой кислоты (пример 1e) (0,245 г) и ацетонитрил (2 мл) и оставляли на 2 суток. Добавление диэтилового эфира (20 мл) позволило получить масло, супернатант удаляли путем сливания и остаток промывали этилацетатом (2×20 мл). Масло кристаллизовали путем переремешивания с диэтиловым эфиром (20 мл) и твердое вещество дважды промывали с диэтиловым эфиром (2×20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,094 г).

m/e 447 $[M]^+$.

1H NMR (400 МГц, DMSO- D_6): δ 8.51 (d, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 3.81 (ddd, 1H), 3.43-3.27 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.40-2.27 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.04-1.76 (m, 5H), 1.72-1.43 (m, 10H).

Фармакологический анализ.

Анализ активности M₃ рецептора.

Аффинность (pIC₅₀) соединений в отношении рецептора M₃ определяли путем конкурентного связывания [³H]N-метил скополамина (NMS) с мембранами клеток CHO-K1 (яичника китайского хомячка), экспрессирующих человеческий мускариновый ацетилхолиновый M₃ рецептор (M₃-ACh), в формате сцинтилляционного анализа близкого расстояния (SPA).

Шарики для SPA предварительно покрывали мембранами и затем инкубировали в количестве 2 мг шариков на лунку с серийными разведениями соединений по изобретению, [³H]NMS в концентрации 0,2 нМ, при половине K_d (экспериментально определенная константа диссоциации) и буфером для анализа (20 мМ HEPES pH 7,4, содержащий 5 мМ MgCl₂). Анализ осуществляли в конечном объеме 200 мкл в присутствии 1% (об./об.) диметилсульфоксида (DMSO). Общее связывание [³H]NMS определяли в отсутствии конкурирующего соединения, неспецифическое связывание [³H]NMS определяли в присутствии 1 мкМ атропина. Планшеты инкубировали в течение 16 ч при комнатной температуре и затем визуализировали в Wallac Microbeta™ с использованием нормализованного ³H протокола. Определяли pIC₅₀, выраженную как отрицательный логарифм концентрации соединения, требующейся для 50% уменьшения специфического связывания [³H]-NMS. В табл. 1 представлены значения pIC₅₀ для некоторых типичных примеров.

Таблица 1

Соединение Примера No.	pIC ₅₀
1	9,1
5	9,4
13	10,1

В табл. 2 приведены значения IC₅₀ для соединений примеров.

Таблица 2

Пример No.	Связывание M ₃ IC ₅₀	Пример No.	Связывание M ₃ IC ₅₀	Пример No.	Связывание M ₃ IC ₅₀
1	+++	21	+++	41	++
2	+++	22	+++	42	++
3	++	23	+++	43	++
4	+++	24	+++	44	++
5	+++	25	+++	45	+++
6	+++	26	+++	46	++
7	++	27	++	47	++
8	+++	28	++	48	++
9	+++	29	++	49	+++
10	+++	30	+++	50	+++
11	+++	31	++	51	++
12	+++	32	++	52	+++
13	+++	33	++	53	++
14	+++	34	++	54	+++
15	+++	35	++	55	++
16	+++	36	++	56	++
17	+++	37	+++	57	++
18	+++	38	+++	58	+++
19	+++	39	++	59	++
20	+++	40	+++	60	+++
61	+++				

Связывание M₃ IC₅₀<2 нМ "+++"; IC₅₀ 2-10 нМ "++"; IC₅₀ >10 нМ "+"; НТ - не тестировали.

Измерение связывания белков плазмы крови.

Степень связывания белков плазмы крови определяли путем равновесного диализа соединения между плазмой крови человека и водным буфером при 37°C и определением концентрации соединения в плазме крови и буфере при помощи HPLC-MS/MS.

Способ.

Клетки для диализа (отсечение молекулярной массы 5000) готовили путем промывания водой, а затем полоскания в буфере для диализа в течение по меньшей мере 1 ч. Буфер для диализа представлял собой изотонический забуференный физиологический раствор при pH 7,4. Концентрированные растворы соединения в диметилсульфоксиде готовили в концентрации 0,5 мМ. Замороженные объединенные образцы человеческой плазмы крови получали от добровольцев.

Концентрированный раствор соединения в DMSO добавляли к плазме крови в отношении 10 мкл DMSO на каждый миллилитр плазмы крови. Последнее позволило получить раствор 1% DMSO в плазме крови с каждым соединением в концентрации 5 мкМ.

Затем готовили клетки для диализа и половину клеток затем заполняли 750 мкл буфера для диализа, а другую половину 750 мкл раствора соединения в плазме крови. После приготовления клетки закрывали и помещали в инкубационный контейнер при 37°C. Эти клетки затем подвергали вращательному перемешиванию в течение минимум 4 ч для уравнивания.

После уравнивания 500 мкл образцов буфера удаляли и добавляли во флаконы для HPLC вместе со 100 мкл плазмы крови (образец в 6-кратном разведении плазмы крови), 100 мкл образцов плазмы крови удаляли и добавляли во флаконы для HPLC вместе с 500 мкл буфера для диализа (образец в 6-кратном разведении плазмы крови).

Образцы затем анализировали с использованием HPLC-MS/MS. Четырехточечную калибровочную кривую строили путем разведений концентрированных растворов с 6-кратными разведениями плазмы крови в концентрациях 0,013, 0,05, 0,25 и 1,25 мкМ, которые инжестировали в этой последовательности, а затем образец буфера и затем образец плазмы крови.

Расчет.

Концентрацию соединения в образцах определяли с использованием программного обеспечения MassLynx version 4,1 (от Waters/Micromass), которое автоматически рассчитывало калибровочную кривую и концентрацию соединения в клетках. Связывание с белками плазмы крови определяли по калибровочной кривой в виде процентной доли соединения, связанного с человеческой плазмой крови (% связывания) с использованием следующего уравнения:

$$\% \text{ связывания} = 100 - 100 \left(\frac{\text{площадь пика буфера} / \text{объем впрыска буфера}}{5 \left(\text{площадь пика плазмы} / \text{объем впрыска плазмы} \right)} \right)$$

В табл. 3 представлено измеренное связывание с белками человеческой плазмы крови с использованием способа, описанного выше для некоторых типичных примеров.

Таблица 3

Соединение Примера No.	% связывания
11	95,2
13	93,2
15	96,1
17	97,6
20	98,2
21	99,4

Вызванный метахолином бронхостеноз *in vivo*.

Морские свинки Dunkin-Hartley (300-600 г) поставлялись определенным учреждением по разведению. Животным вводили дозу тестируемого соединения или разбавителя путем ингаляции находящимся в сознании морским свинкам или путем внутритрахеального вливания (0,5 мл/кг) под анестезией газом (5% галотан) с последующим восстановлением. Животным давали возможность выйти из анестезии перед измерением бронхостеноза. До 48 ч после введения дозы морских свинок окончательно подвергали анестезии пентабарбитоном натрия (60 мг/кг), в трахеи вставляли канюли для искусственной вентиляции и в яремную вену вставляли канюлю для внутривенного введения метахолина. Морских свинок подвергали вентиляции с использованием дыхательного насоса с постоянным объемом (Harvard Rodent Ventilator model 683) при скорости 60 дыханий/мин и дыхательным объемом 5 мл/кг во время хирургической процедуры. Легочную функцию (сопротивление в легких и растяжимость легкого) измеряли у подвергнутых анестезии и вентилируемых морских свинок с использованием системы для измерения в легких Flexivent system (SCIREQ, Montreal, Canada), присоединенной к трахеальной канюле. Животных вентилировали (квазисинусоидальная картина вентиляции) при 60 дыханий/мин при дыхательном объеме 5 мл/кг. Применяли положительное давление в конце выдоха 2-3 см H₂O (196,133-294,1995 Па). Сопротивление в легких измеряли с использованием устройства Flexivent "мгновенный снимок" (длительность 1 с, частота 1 Гц). Сопротивление легких и растяжимость легкого измеряли перед и после внутривенного введения метахолина (3, 10 и 30 мкг/кг). Рассчитывали максимальное увеличение сопротивления после введения метахолина и рассчитывали действие тестируемого соединения в отношении вызванной мета-

холином легочной функции. Процентное ингибирование бронхостеноза рассчитывали для каждой дозы метахолина в соответствии со следующим:

$$\frac{[\text{Изменение сопротивления в группе, обработанной растворителем} - \text{Изменение сопротивления в группе, обработанной соединением}]}{[\text{Изменение сопротивления в группе, обработанной растворителем}]} \times 100$$

Ингибирование вызванного пилокарпином слюноотделения при i.n. (интраназальном) введении соединения.

Морские свинки (450-550 г) поставлялись Harlan UK или David Hall, Staffs UK и их акклиматизировали в самодельных клетках в течение минимально трех суток перед использованием. Морских свинок произвольно распределяли на три обрабатываемые группы и взвешивали. Каждое животное подвергали легкой анестезии (4% галотан) и интраназально вводили соединение или разбавитель (0,5 мл/кг) до 24 ч до введения пилокарпина. В момент тестирования морских свинок подвергали окончательной анестезии уретаном (25% раствор в H₂O, 1,5 г/кг). После развития достаточной анестезии (отсутствие рефлекса щипания подошвы) каждому животному в рот помещали адсорбирующую подушечку на 5 мин для высушивания остаточной слюны, эту подушечку удаляли и заменяли новой подушечкой с предварительно определенной массой в течение 5 мин для определения базового выделения слюны. В конце этого 5-минутного периода подушечку удаляли и взвешивали. Новую предварительно взвешенную подушечку помещали в рот до того, как каждое животное получало пилокарпин, вводимый подкожно (s.c.) в нижнюю часть шеи (0,6 мг/кг & 2 мл/кг). Подушечку удаляли, взвешивали и заменяли новой предварительно взвешенной подушечкой каждые 5 мин в течение 15 мин.

Отделение слюны рассчитывали путем вычитания массы подушечки в начале каждого 5-минутного периода из массы подушечки в конце периода, и эти величины суммировали для получения аккумуляции слюны в течение 15 мин. Каждый 5-минутный период может быть анализирован дополнительно ко всему 15-минутному периоду регистрации. Базовая продукция слюны, как полагают, является постоянной и умножается на три с получением базовой продукции слюны в течение 15 мин.

Ингибирование слюноотделения, вызванное соединением, может быть рассчитано с использованием следующего уравнения:

$$(1 - (\text{базовое значение для тестируемого соединения}) / (\text{базовое значение для разбавителя})) \times 100.$$

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

(R)-1-[(6-метилпиридин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(6-метилпиразин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[(6-трифторметилпиридазин-3-ил-карбамоил)метил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-(пиридазин-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-метилизоксазол-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(3-метилизоксазол-5-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(3-фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-(пиразин-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-тиофен-2-ил-циклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-[1-(3-фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(пиразин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-[1-(3-фторфенил)циклогептанкарбонилокси]-1-(изоксазол-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-фторпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-

(R)-1-[(5-метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридин-3-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(2-метилпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-фенилкарбамоилметил-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиримидин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(2-фторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(2,3-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[2-(4-фторфенокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(пиридазин-4-ил-карбамоилметил)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(5-фторпиридин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[2-(пиридин-3-ил-окси)этил]-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(6-метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(орто-толилкарбамоилметил)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(2-пиразин-2-ил-этил)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(S)-1-(3-феноксипропил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-{[2-(3-фторфенокси)этилкарбамоил]метил}-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(3,5-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[2-(4-метоксибензилокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-(2-фенилэтилоксиэтил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(2,6-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(метилфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[3-(4-цианофенокси)пропил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(2,5-дифторфенилкарбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[2-(4-цианобензилокси)этил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-[(6-триформетилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(4-метилпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-[(5-хлорпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(паратолілкарбамоилметил)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-(метатолілкарбамоилметил)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;
(R)-1-(оксазол-2-ил-карбамоилметил)-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-бицiclo[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(6-метилпиридазин-3-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклопентанкарбонилокси)-1-(пиримидин-2-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(5-цианопиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклопентанкарбонилокси)-1-(пиримидин-5-ил-карбамоилметил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(3-фторпиридин-2-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(3-фторпиридин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклопентанкарбонилокси)-1-{2-[(пиразин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклопентанкарбонилокси)-1-([1,2,4]тиадiazол-5-ил-карбамоилметил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана X;

(R)-3-(1-фенилциклопентанкарбонилокси)-1-{3-[(пиридин-2-карбонил)амино]пропил}-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

(R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

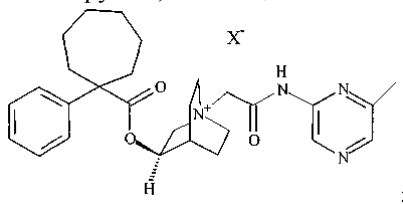
(R)-1-[(6-метилпиримидин-4-ил-карбамоил)метил]-3-(1-фенилциклогептанкарбонилокси)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

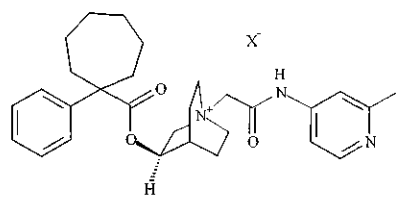
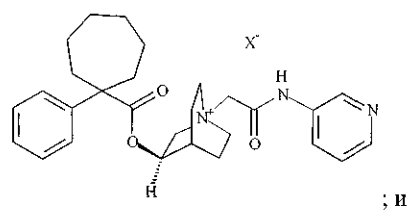
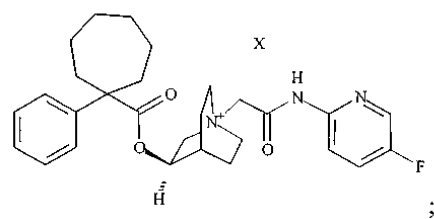
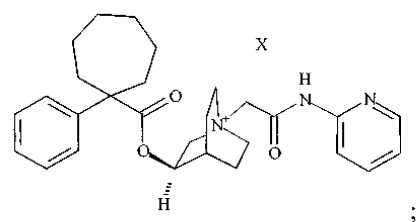
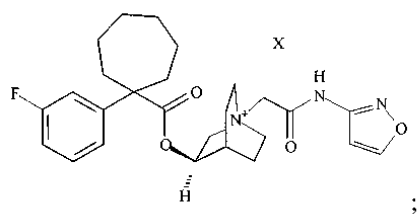
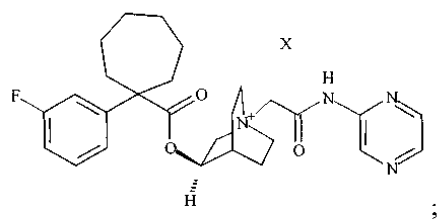
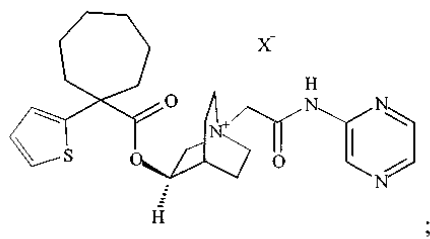
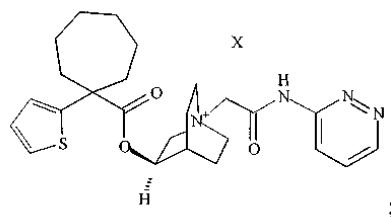
(R)-3-(1-фенилциклопентанкарбонилокси)-1-{2-[(пиридин-2-карбонил)амино]этил}-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X; и

(R)-3-(1-фенилциклопентанкарбонилокси)-1-(3-пиридин-4-ил-пропил)-1-азониа-
бицикло[2.2.2]октана X;

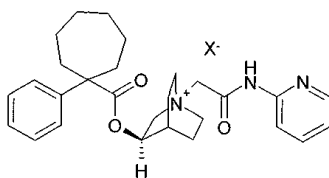
где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты.

2. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из



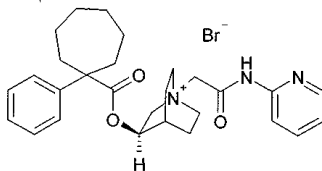


где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты.
3. Соединение по п.2, представляющее собой



где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион моно- или поливалентной кислоты.

4. Соединение по п.3, представляющее собой



5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4 вместе с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, подходящая для легочного введения.

7. Способ изготовления фармацевтической композиции по п.5, при котором соединение по любому из пп.1-4 смешивают с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

8. Применение соединения по любому из пп.1-4 в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении хронической обструктивной болезни легких или астмы.

9. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких или астмы у теплокровного животного, такого как человек, при котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения по любому из пп.1-4.

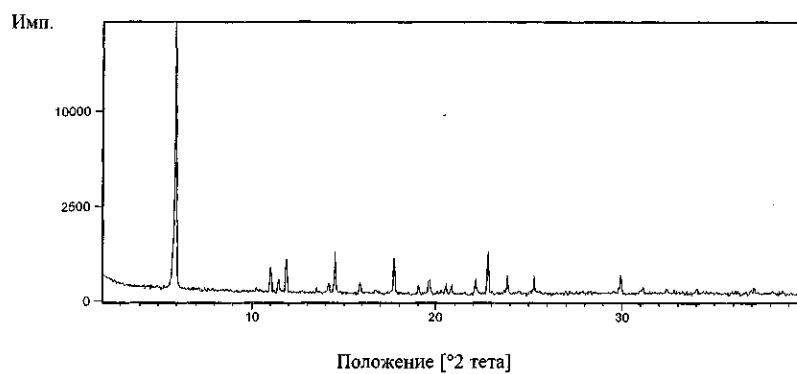
10. Фармацевтический продукт, содержащий в комбинации первый активный ингредиент, который представляет собой соединение по любому из пп.1-4, и по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из

- ингибитора фосфодиэстеразы,
- агониста β_2 -адренорецептора,
- модулятора функции хемокинового рецептора,
- ингибитора киназной функции,
- ингибитора протеазы,
- стероидного агониста глюкокортикоидного рецептора и
- нестероидного агониста глюкокортикоидного рецептора.

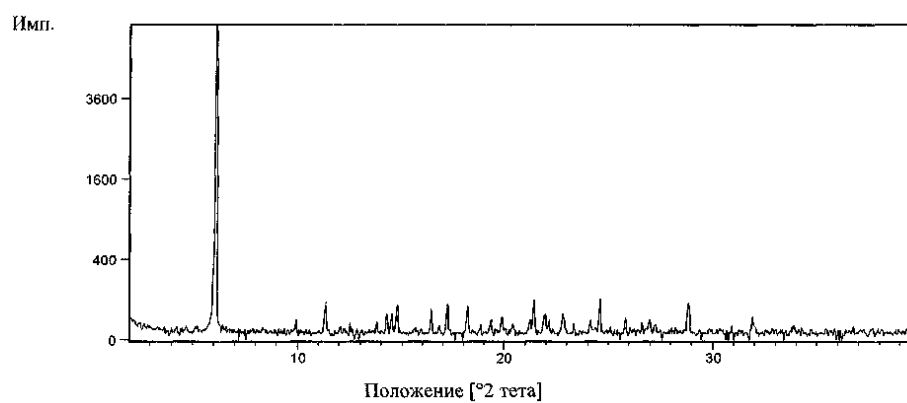
11. Фармацевтический продукт по п.10, где по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент представляет собой ингибитор киназной функции, выбранный из ингибитора p38 киназы и ингибитора IKK (IkB киназный комплекс).

12. Фармацевтический продукт, содержащий в комбинации первый активный ингредиент, который представляет собой соединение по любому из пп.1-4, и по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, который представляет собой агент, модулирующий ядерный рецептор гормона.

13. Фармацевтический продукт по п.12, где агент, модулирующий ядерный рецептор гормона, представляет собой PPAR (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом).



Фиг. 1



Фиг. 2

