

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 019166

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.01.30

(21) Номер заявки
201100161

(22) Дата подачи заявки
2009.07.21

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

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНА КАРБОНАТА И ИХ МЕДИЦИНСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 08162066.8

(32) 2008.08.08

(33) EP

(43) 2011.10.31

(86) PCT/EP2009/005272

(87) WO 2010/015324 2010.02.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.п.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Амари Габриеле, Дельканале
Маурицио (IT)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(56) EP-A-1882691
WO-A-03053966
WO-A-0104118

(57) Изобретение относится к производным хинуклидина карбоната, действующим в качестве антагонистов мускариновых рецепторов, к способам получения таких производных, к композициям, содержащим их, и к их терапевтическому применению.

019166 B1

019166 B1

019166

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к производным хинуклидина карбоната, действующим в качестве антагонистов мускариновых рецепторов, к способам получения таких производных, к композициям, содержащим их, и к их терапевтическому применению.

Предшествующий уровень техники

Четвертичные аммониевые соли, действующие в качестве лекарственных средств - антагонистов мускариновых (М) рецепторов, в настоящее время используют в терапии для индуцирования бронходилатации для лечения респираторных заболеваний. Примеры хорошо известных лекарственных средств - антагонистов М-рецепторов - представлены ипратропия бромидом и тиотропия бромидом.

Некоторые химические классы, действующие в качестве лекарственных средств - селективных антагонистов М3-рецепторов, были разработаны для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD).

Производные хинуклидина карбамата и их применение в качестве антагонистов М3 описано в WO 02051841, WO 03053966 и WO 2008012290.

Указанные лекарственные средства - антагонисты рецепторов М и М3 в настоящее время вводят посредством ингаляции с целью доставки лекарственного средства непосредственно в место действия и ограничения, таким образом, системного воздействия.

Однако, хотя ингаляторный путь позволяет ограничивать системное воздействие, известные соединения могут, тем не менее, проявлять нежелательные побочные эффекты, вызванные системной абсорбцией.

Следовательно, очень желательно предложить лекарственные средства - антагонисты рецепторов М3, способные воздействовать местно и при этом обладающие высокой эффективностью и большой продолжительностью действия. Указанные лекарственные средства после адсорбции разлагаются до неактивных соединений, которые лишены каких-либо системных побочных эффектов, типичных для мускариновых антагонистов.

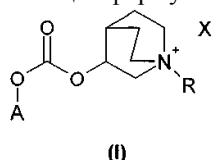
В настоящем изобретении предлагаются производные хинуклидина карбоната с такими терапевтически желательными характеристиками.

Соединения общей формулы (I) проявляют себя в качестве мягких лекарственных средств, так как они способны продуцировать устойчивый бронходилатирующий эффект в легком, но последовательно и быстро трансформируются в неактивные метаболиты после попадания в плазму человека.

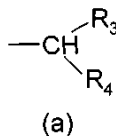
Такое поведение обеспечивает большие преимущества с точки зрения безопасности.

Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение направлено на соединение общей формулы (I)



где А может представлять собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (a)



где R₃ и R₄ являются одинаковыми или разными и могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C₃-C₈)циклоалкила, арила или гетероарила, где указанные арил или гетероарил могут быть, возможно, замещены атомом галогена или одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп OH, SH, (C₁-C₁₀)алкилсульфанил, (C₁-C₁₀)алкил и (C₁-C₁₀)алкоксил, или когда R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, тогда они могут быть соединены посредством простой связи с образованием трициклической кольцевой системы;

R представляет собой остаток, выбранный из

(C₁-C₁₀)алкила, (C₂-C₁₀)алкенила и (C₂-C₁₀)алкинила, возможно замещенных группой, выбранной из CONR₁R₂;

Z-R₁, где Z выбран из CO, O, SO₂, S и SO или представляет собой связь;

R₁ представляет собой остаток, выбранный из

H;

арила, возможно замещенного метилом или метокси;

гетероарила, возможно замещенного галогеном;

R₂ представляет собой H;

X⁻ представляет собой физиологически приемлемый анион, где

"арил" относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 6 атомов

в кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и один или более атомов водорода в указанных кольцах могут быть замещены фенилом или одним или более галогенами;

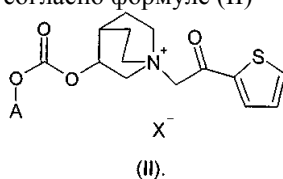
"арилалкил" относится к группе "(C₁-C₄)алкил", замещенной одним или более фенилами и один или более атомов водорода в указанных фенилах могут быть замещены одним или более атомами галогена;

"гетероарил" относится к моно- или бициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 6 атомов в кольце, где каждое кольцо является ароматическим и где по меньшей мере один атом в кольце является гетероатомом (N, S или O);

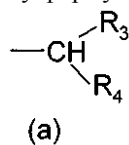
"гетероарилалкил" относится к группе "(C₁-C₄)алкил", замещенной одним или более тиенилами.

Предпочтительно соединение формулы (I), где R представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -Z-R₁. Более предпочтительно соединение формулы (I), где R представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -Z-R₁, где Z представляет собой O, CO или связь, и R₁ представляет собой арил или гетероарил, предпочтительно замещенный галогеном.

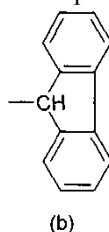
Также предпочтительно соединение формулы (I), где R представляет собой CH₂, Z представляет собой CO и R₁ представляет собой тиенил согласно формуле (II)



Более предпочтительно соединение формулы (II), где A представляет собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (a)

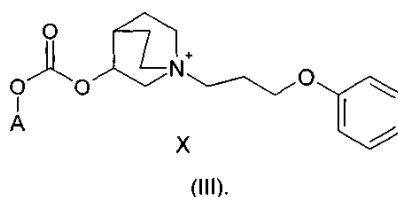


где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Более предпочтительно соединение формулы (II), где A представляет собой группу формулы (a), где R₃ и R₄ оба представляют собой фенил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (II), где A представляет собой группу формулы (a), где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой фенил и соединены посредством простой связи с образованием трициклической кольцевой системы формулы (b)

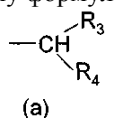


Также более предпочтительно соединение формулы (II), где A представляет собой 9H-флуорен-9-ил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (II), где A представляет собой бензил, возможно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (II), где A представляет собой бифенилметил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (II), где A представляет собой тифенилметил.

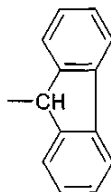
Кроме того, предпочтительно соединение формулы (I), где R представляет собой пропильную группу, замещенную группой Z-R₁, где Z представляет собой O и R₁ представляет собой фенил, согласно формуле (III)



Более предпочтительно соединение формулы (III), где A представляет собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (a)



где R_3 и R_4 , оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (III), где А представляет собой группу формулы (а), где R_3 и R_4 оба представляют собой фенил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (III), где А представляет собой группу формулы (а), где R_3 и R_4 , оба независимо, представляют собой фенил и они связаны посредством простой связи с образованием трициклической кольцевой системы формулы (b)



(b)

Также более предпочтительно соединение формулы (III), где А представляет собой 9Н-флуорен-9-ил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (III), где А представляет собой бензил, возможно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (III), где А представляет собой бифенилметил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена. Также более предпочтительно соединение формулы (III), где А представляет собой тиофенилметил.

В настоящем изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

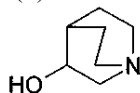
В еще одном аспекте изобретения предлагается применение соединений формулы (I) для предупреждения и/или лечения любого бронхообструктивного или воспалительного заболевания.

Предпочтительно заболевание представляет собой астму, или хронический бронхит, или хроническое обструктивное заболевание легких (COPD).

Изобретение также направлено на устройство, которое представляет собой одно- или многодозовый сухой порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор и мягкий аэрозольный небулайзер, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I).

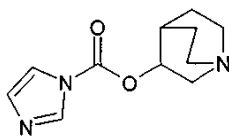
В еще одном аспекте изобретения предлагается способ получения соединений формулы (I), включающий стадии:

- 1) взаимодействия аминспирта формулы (2)



(2)

- с 1,1'-карбонилдиимидазолом с получением имидазольного производного формулы (3)



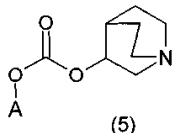
(3)

- 2) последующего взаимодействия со спиртом формулы (4)



(4)

- с получением соединения формулы (5)



(5)

- 3) последующего алкилирования с помощью алкилирующего агента RX с получением четвертичной аммониевой соли формулы (I), где А, R и X такие, как описано выше.

Определения

Термин "атомы галогена" при использовании в данном описании изобретения включает фтор, хлор, бром и йод.

Выражение "(C₁-C₁₀)алкил" относится к алкильным группам с прямой и разветвленной цепью, где количество атомов углерода составляет от 1 до 10. Примеры групп представляют собой метил, этил, н-

пропил, изопропил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октанил, ноненил и деценил.

Возможно, один или более атомов водорода в указанных группах могут быть заменены атомами галогена. Производные выражения "(C₁-C₁₀)алкоксикарбонил", "(C₁-C₁₀)алкилсульфанил", "(C₁-C₁₀)алкилсульфинил", "(C₁-C₁₀)алкилсульфонил" и "(C₁-C₁₀)алкоксил" следует понимать аналогично.

Производные выражения "(C₂-C₁₀)алкенил" и "(C₂-C₁₀)алкинил" следует понимать аналогично.

Выражение "алициклические соединения" включает

"(C₃-C₈)циклоалкил", относящийся к циклическим неароматическим отдельным углеводородным насыщенным группам. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктенил;

"бициклоалкильные" и "трициклоалкильные" группы, которые представляют собой неароматические насыщенные циклические алкильные группировки, состоящие из двух или более колец соответственно, где указанные кольца имеют по меньшей мере один общий атом углерода. Для целей настоящего изобретения и если не указано иное, бициклоалкильные группы включают спирокольца и конденсированные кольца. Примеры бициклоалкильных групп включают, без ограничения ими, бицикло-[3.1.0]-гексил, бицикло-[2.2.1]-гепт-1-ил, норборнил, спиро[4.5]децил, спиро[4.4]нонил, спиро[4.3]октил и спиро[4.2]гептил. Примером трициклоалкильной группы является адамантанил;

циклические неароматические углеводородные ненасыщенные группы. Примеры включают циклогексенил, норборненил, бицикло[2.2.1]гептанил.

Возможно, один или более атомов водорода в указанных группах могут быть заменены одним или более атомами галогена.

Выражение "арил" относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 20, предпочтительно от 5 до 15 атомов в кольце, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Возможно, один или более атомов водорода в указанных кольцах могут быть замещены одним или более атомами галогена или фенилами.

Выражение "гетероарил" относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 20, предпочтительно от 5 до 15 атомов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и где по меньшей мере один атом в кольце является гетероатомом (например, N, S или O). Возможно, один или более атомов водорода в указанных кольцах могут быть замещены одним или более атомами галогена.

Выражение "арилалкил" относится к группе "(C₁-C₄)алкил", возможно замещенной моно-, би- или три циклическими кольцевыми системами, которые имеют от 5 до 20, предпочтительно от 5 до 15 атомов в кольце. Возможно, один или более атомов водорода в указанных кольцах могут быть замещены одним или более атомами галогена.

Примеры подходящих арилалкильных групп включают бензил, бифенилметил и тиафенилметил.

Выражение "гетероарилалкил" относится к группе "(C₁-C₄)алкил", возможно замещенной моно-, би- или трициклическими кольцевыми системами, которые имеют от 5 до 20 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 15, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и где по меньшей мере один атом в кольце является гетероатомом (например, N, S или O). Возможно, один или более атомов водорода в указанных кольцах могут быть замещены одним или более атомами галогена.

Примеры подходящих моноциклических систем включают радикалы тиафена, цикlopentadiена, бензола, пиррола, пиразола, имидазола, изоксазола, оксазола, изотиазола, тиазола, пиридина, имидазолидина, пиперидина и фурана.

Примеры подходящих бициклических систем включают радикалы нафталина, бифенила, пурина, птеридина, бензотриазола, хинолина, изохинолина, индола, изоиндола и бензотиафена.

Примеры подходящих трициклических систем включают радикалы флуорена.

Подробное описание изобретения

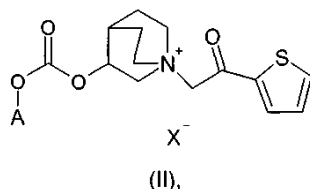
Изобретение направлено на производные хинуклидина карбоната, действующие в качестве антагонистов мускариновых рецепторов, и на их соли, где указанные производные предпочтительно действуют на M3-рецепторы.

Предпочтительно физиологически приемлемые анионы X включают анионы, выбранные из группы, состоящей из хлорида, бромиды, иодида, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, цитрата, фумарата, тартрата, оксалата, сукцината, бензоата и пара-толуолсульфоната, предпочтительно хлорида, бромиды и иодида, более предпочтительно хлорида и бромиды.

Предпочтительной группой соединений формулы (I) является группа, где R представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -Z-R₁, где Z и R₁ такие, как описано выше.

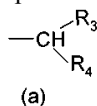
Другой предпочтительной группой соединений формулы (I) является группа, где R представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -Z-R₁, где Z представляет собой O, CO или связь и R₁ представляет собой арил или гетероарил, как описано выше, предпочтительно замещенный галогеном.

Более предпочтительной группой соединений формулы (I) является группа, где R представляет собой CH₂, Z представляет собой CO и R₁ представляет собой тиенил согласно формуле (II)



где А такой, как определено выше.

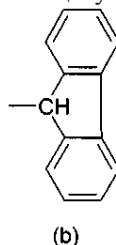
Первая группа соединений формулы (II) представлена соединениями, где А представляет собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (а)



где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

Вторая группа соединений формулы (II) представлена соединениями, где А представляет собой группу формулы (а), где R₃ и R₄ оба представляют собой фенил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

Третья группа соединений формулы (II) представлена соединениями, где А представляет собой соединение формулы (а), где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой фенил и они соединены посредством простой связи, образуя трициклическую кольцевую систему формулы (b)



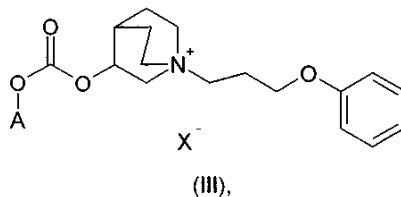
Четвертая группа соединений формулы (II) представлена соединениями, где А представляет собой 9Н-флуорен-9-ил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

Пятая группа соединений формулы (II) представлена соединениями, где А представляет собой арилалкил, предпочтительно фенил-(C₁-C₄)алкил, более предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена, и еще более предпочтительно А представляет собой бензил, возможно замещенный одним или более атомами галогена.

Шестая группа соединений формулы (II) представлена соединениями, где А представляет собой бифенилметил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

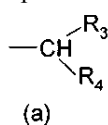
Седьмая группа соединений формулы (II) представлена соединениями, где А представляет собой тиофенилметил.

Другой предпочтительной группой соединений формулы (I) является группа, где R представляет собой пропил, замещенный группой -Z-R₁, где Z представляет собой О и R₁ представляет собой фенил, согласно формуле (III)



где А такой, как определено выше.

Первая группа соединений формулы (III) представлена соединениями, где А представляет собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (а)

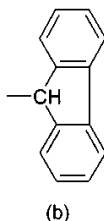


где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

Вторая группа соединений формулы (III) представлена соединениями, где А представляет собой группу формулы (а), где R₃ и R₄ оба представляют собой фенил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

Третья группа соединений формулы (III) представлена соединениями, где А представляет собой группу формулы (а), где R₃ и R₄ оба представляют собой фенил и они соединены посредством простой

связи с образованием трициклической кольцевой системы формулы (b)



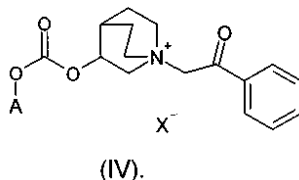
Четвертая группа соединений формулы (III) представлена соединениями, где А представляет собой 9Н-флуорен-9-ил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

Пятая группа соединений формулы (III) представлена соединениями, где А представляет собой арилалкил, предпочтительно фенил-(C₁-C₄)алкил, более предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена, и еще более предпочтительно А представляет собой бензил, возможно замещенный одним или более атомами галогена.

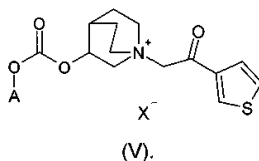
Шестая группа соединений формулы (III) представлена соединениями, где А представляет собой бифенилметил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

Седьмая группа соединений формулы (III) представлена соединениями, где А представляет собой тиофенилметил.

Другой предпочтительной группой соединений формулы (I) является группа, где R представляет собой метил, замещенный группой -Z-R₁, где Z представляет собой CO и R₁ представляет собой фенил согласно формуле (IV)



Другой предпочтительной группой соединений формулы (I) является группа, где R представляет собой метил, замещенный группой -Z-R₁, где Z представляет собой CO и R₁ представляет собой тиенил согласно формуле (V)



Очевидно, что соединения формулы (I) могут содержать асимметрические центры. Следовательно, в изобретение также включены оптические стереоизомеры и их смеси.

Если соединения согласно изобретению имеют по меньшей мере один асимметрический центр, они могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения согласно изобретению имеют два или более асимметрических центра, они могут, кроме того, существовать в виде диастереоизомеров. Понятно, что все такие изомеры и их смеси в любом соотношении включены в объем настоящего изобретения.

Активное соединение (I) демонстрирует по меньшей мере один хиральный центр, который представлен углеродным атомом хинуклидина, несущим карбонатную группу.

В предпочтительных воплощениях активное соединение (I) находится в форме, по существу, чистого (R)-энантиомера, где энантиомерная чистота составляет выше 85%, более предпочтительно выше 90%, более предпочтительно выше 95% и еще более предпочтительно выше 99%.

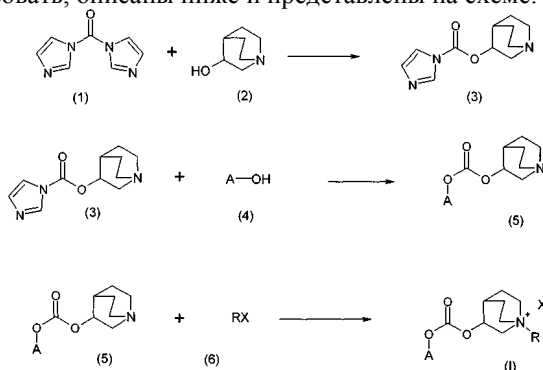
Согласно конкретным воплощениям в настоящем изобретении предлагаются соединения, представленные ниже

Соединение	Химическое название
1	(R)-3-[бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
2	(R)-3-Бензгидрилоксикарбонилокси-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
3	(R)-3-(9Н-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
4	(R)-3-(3-фтор-бензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
5	(R)-3-(4-фтор-бензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
6	(R)-3-(4-бром-бензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид; хлорид
7	(R)-3-(Бифенил-2-илоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
8	(R)-3-(9Н-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-фенетил-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
9	(R)-1-Бензил-3-(9Н-флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
10	(R)-3-(9Н-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-метил-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана йодид
11	(R)-3-(9Н-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-(3-фенокси-пропил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
12	(R)-3-(Бифенил-2-илоксикарбонилокси)-1-(3-фенокси-пропил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
13	(R)-3-(Бифенил-2-илоксикарбонилокси)-1-метил-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана йодид
14	(R)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-3-(тиофен-2-илметоксикарбонилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид

15	(R)-3-[Бис-(4-хлор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
16	(R)-3-[Бис-(4-бром-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
17	(R)-3-[Бис-(4-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
18	(R)-3-(3-бром-бензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
19	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-фенил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
20	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-карбамоилметил-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
21	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-пара-толил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
22	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-[2-(4-фтор-фенил)-2-оксо-этил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
23	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-[2-(4-метокси-фенил)-2-оксо-этил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
24	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-3-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
25	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-фенилкарбамоилметил-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
26	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-[2-(5-хлор-тиофен-2-ил)-2-оксо-этил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
27	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-[2-(3,5-дибром-тиофен-2-ил)-2-оксо-этил]-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана хлорид
28	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиазол-2-ил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
29	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-орто-толил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид
30	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-м-толил-этил)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана бромид

31	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(4-метил-пент-3-енил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана бромид
32	(R)-1-(2-Бензо[b]тиофен-2-ил-2-оксо-этил)-3-[бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-азония-бицикло[2.2.2]октана бромид
33	(R)-1-Бензил-3-[бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-азония-бицикло[2.2.2]октана бромид
34	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-феноксиптил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана бромид
35	(R)-3-[Бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-метил-1-азония-бицикло[2.2.2]октана йодид
36	(R)-3-[бис-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-пиридин-4-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана бромид
37	(R)-3-[(2-фтор-фенил)-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
38	(R)-3-[Бис-(2-хлор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
39	(R)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-3-(фенил-орто-толил-метоксикарбонилокси)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
40	(R)-3-[(3-фтор-фенил)-(3-метокси-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
41	(R)-3-[Циклогексил-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
42	(R)-3-[(3-хлор-фенил)-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
43	(R)-3-[(3,5-дифтор-фенил)-(3-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
44	(R)-3-[(3-фтор-фенил)-мета-толил-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
45	(R)-3-[(3-фтор-фенил)-(4-метилсульфанил-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
46	(R)-3-[(3-фтор-фенил)-(4-фтор-фенил)-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
47	(R)-3-[(3,4-дифтор-фенил)-фенил-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид
48	(R)-3-[(3-фтор-фенил)-фенил-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана хлорид

Соединения формулы (I) могут быть получены согласно известным способам. Некоторые из способов, которые можно использовать, описаны ниже и представлены на схеме.



Общий способ получения соединений формулы (I).

Соединения общей формулы (I) могут быть получены согласно общему способу, который включает следующие стадии.

Стадия 1. Аминоспирт формулы (2) приводят во взаимодействие с 1,1'-карбонилдиимидазолом (1) в апротонном растворителе. Предпочтительно взаимодействие выполняют в растворителе, выбранном из CH_3CN , CH_2Cl_2 , CHCl_3 , тетрагидрофурана (THF) и диоксана, при температуре в диапазоне от 0°C до точки кипения растворителя. Добавляют воду и производное имидазола (3) экстрагируют растворителем. Примерами растворителей, которые можно соответствующим образом использовать, являются этилаце-

тат, диэтиловый эфир, метилхлорид.

Стадия 2. Растворитель выпаривают досуха и остаток приводят во взаимодействие со спиртом формулы (4) в апротонном растворителе. Предпочтительно растворитель выбирают из тетрагидрофурана (THF), диметилформамида (DMF), диметилацетата (DMA). Предпочтительно спирт активируют с помощью основания, предпочтительно выбранного из NaH, BuLi (бутиллитий), диизопропиламида лития (LDA), с получением соединения формулы (5).

Стадия 3. Соединения формулы (5) можно алкилировать по атому азота третичного амина при помощи алкилирующего агента RX, где R такой, как определено ранее, и X представляет собой согласно известным условиям хлор, бром или йод, получая четвертичную аммониевую соль формулы (I).

В изобретении также предлагаются фармацевтические композиции соединений формулы (I) в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, например, описанными в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

В настоящем изобретении также раскрыты фармацевтические композиции соединений формулы (I) самих по себе или в комбинации либо в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

В настоящем изобретении также раскрыты фармацевтические композиции, пригодные для введения посредством ингаляции.

В настоящем изобретении также раскрыто применение соединений формулы (I) для изготовления лекарственного средства.

В настоящем изобретении раскрыто применение соединений формулы (I) для изготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения любого бронхообструктивного или воспалительного заболевания, предпочтительно астмы или хронического бронхита либо хронического обструктивного заболевания легких (COPD).

Кроме того, в настоящем изобретении раскрыт способ предупреждения и/или лечения любого бронхообструктивного или воспалительного заболевания, предпочтительно астмы, или хронического бронхита, или хронического обструктивного заболевания легких (COPD), который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I).

Введение соединений по настоящему изобретению можно выполнять согласно требованиям пациента, например перорально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально и инфузионно), ингаляционно, ректально, вагинально, местно, локально, трансдермально и посредством внутриглазного введения.

Для введения соединений по изобретению можно использовать различные твердые пероральные лекарственные формы, включая такие твердые формы, как таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, таблетки в форме капсулы, гранулы, пастилки и нерасфасованные порошки. Соединения по настоящему изобретению можно вводить сами по себе или в комбинации с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и известными эксципиентами, включая суспендирующие агенты, солубилизаторы, буферные агенты, связывающие вещества, разрыхлители, консерванты, красители, ароматизаторы, смазывающие вещества и т.п. Капсулы, таблетки и гели с замедленным высвобождением также являются предпочтительными при введении соединений по настоящему изобретению.

Различные жидкие пероральные лекарственные формы, включающие водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры, также можно использовать для введения соединений по изобретению. Такие лекарственные формы могут также содержать подходящие известные инертные разбавители, такие как вода, и подходящие известные эксципиенты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, подсластители, ароматизаторы, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений по изобретению. Соединения по настоящему изобретению можно инъектировать, например, внутривенно, в форме изотонического стерильного раствора. Также возможны другие препараты.

Суппозитории для ректального введения соединений по изобретению могут быть получены смешиванием соединения с подходящим эксципиентом, таким как кокосовое масло, салицилаты и полиэтиленгликоли.

Композиции для вагинального введения могут быть представлены в форме крема, геля, пасты, пены или спреевая композиция, содержащая в дополнение к активному ингредиенту такие подходящие носители, также известна.

Для местного введения фармацевтическая композиция может быть представлена в форме кремов, мазей, линиментов, лосьонов, эмульсий, суспензий, гелей, растворов, паст, порошков, спреев и капель, пригодных для введения в кожу, глаз, ухо или нос. Местное введение может также включать трансдермальное введение посредством таких средств, как трансдермальные пластыри.

Для лечения заболеваний респираторного тракта соединения согласно изобретению предпочтительно вводят посредством ингаляции.

Ингаляционные препараты включают ингаляционные порошки, пропеллентсодержащие дозированные аэрозоли или не содержащие пропеллент ингаляционные композиции.

Для введения в виде сухого порошка можно использовать одно- или многодозовые ингаляторы, известные из уровня техники. В этом случае порошком можно наполнять желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки либо емкость.

Разбавитель или носитель, как правило, нетоксичный и химически инертный к соединениям по изобретению, например лактоза или любая другая добавка, подходящий для улучшения вдыхаемой фракции, может быть добавлен к порошкообразным соединениям по изобретению.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-пропеллент, такой как гидрофтороалканы, могут содержать соединения по изобретению либо в форме раствора, либо в дисперсной форме. Композиции с пропеллентом в качестве носителя также могут содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы и, возможно, другие эксципиенты.

Не содержащие пропеллент ингаляционные композиции, содержащие соединения по изобретению, могут находиться в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде, и они могут быть доставлены при помощи струйных или ультразвуковых небулайзеров, известных из уровня техники, или при помощи мягких аэрозольных небулайзеров, таких как Respimat®.

В настоящем изобретении также раскрыт набор, содержащий фармацевтические композиции соединений формулы (I) самих по себе или в комбинации либо в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами и устройство, которое может представлять собой одно- или многодозовый сухой порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор и мягкий аэрозольный небулайзер, содержащий соединения общей формулы (I).

Соединения по изобретению могут быть введены в виде одного активного агента или в комбинации с другими фармацевтическими активными ингредиентами, включая используемые в настоящее время в лечении респираторных расстройств, например бета₂-агонисты, кортикостероиды и ингибиторы PDE4 (фосфодиэстеразы-4).

Дозировки соединений по изобретению зависят от множества факторов, включая конкретное заболевание, подлежащее лечению, тяжесть симптомов, путь введения, частоту интервалов между введениями, конкретное используемое соединение, эффективность, токсикологический профиль и фармакокинетический профиль соединения.

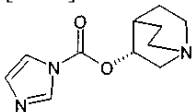
Предпочтительно соединения формулы (I) можно вводить, например, в дозировке от 0,001 и до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 и до 500 мг/сутки.

Если соединения формулы (I) вводят ингаляционным путем, их предпочтительно дают в дозировке от 0,001 и до 500 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 и до 200 мг/сутки.

Соединения формулы (I) можно вводить для предупреждения и/или лечения бронхообструктивных или воспалительных заболеваний, таких как астма, хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхиальная гиперреактивность, кашель, эмфизема или ринит; урологических расстройств, таких как недержание мочи, поллакиурия, цистоспазм, хронический цистит и сверхактивный мочевой пузырь (ОАВ); желудочно-кишечных расстройств, таких как кишечный синдром, спастический колит, дивертикулит, пептическая язва, моторика желудочно-кишечного тракта или желудочная секреция кислоты; сухость во рту; мидриаз, тахикардия; офтальмологические вмешательства, сердечно-сосудистые расстройства, такие как вагус-индуцированная синусовая брадикардия.

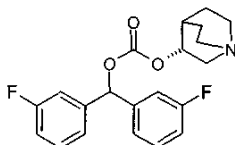
Далее настоящее изобретение будет дополнительно описано при помощи следующих примеров.

Пример 1. Получение (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты



В атмосфере азота 7,0 г (55,0 ммоль) (R)-3-хинуклидинола суспендируют в 100 мл CH₂Cl₂. После охлаждения суспензии до 0°C добавляют раствор 1,1'-карбонилдиимидазола (10,7 г, 66,0 ммоль) в 150 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 4 ч, затем добавляют воду (100 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток масла (13,1 г) используют без дополнительной очистки.

Пример 2. Получение (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира бис-(3-фторфенил)метилового эфира карбоновой кислоты



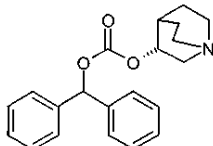
К раствору 3,3'-дифторобензгидрола (1,1 г, 5 ммоль) в безводном THF (8 мл) добавляют раствор BuLi (бутиллитий) 2,5 М в гексане (2,0 мл, 5 ммоль) при 0°C; после перемешивания в течение 30 мин добавляют раствор (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты (1,1 г, 5 ммоль), полученный как описано в примере 1, в безводном THF (16 мл) и смеси перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляют воду (100 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Собранные органические

слои сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$. Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют упариванием с получением 1,4 г (75% выход) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.31 (m, 8H), 6.72 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.58 (m, 5H), 1.96 (d, 1H, $J=2,98$ Гц), 1.59 (m, 4H).

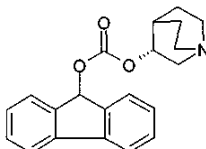
Следующие промежуточные соединения (примеры 3-13) получали способом, аналогичным способу, используемому для получения соединений из примера 2, посредством взаимодействия соединения, полученного в примере 1, с подходящими спиртами, такими как бензгидрол, флуоренол, 3-фторбензол, 4-фторбензол, 4-бромбензол, 2-гидроксифенил, 2-гидроксиметилтиофен, бис-(4-хлорфенол) или бис-(4-бромфенол).

Пример 3. Бензгидриловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с бензгидролом.

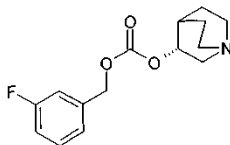
Пример 4. 9H-Флуорен-9-иловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с флуоренолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.86 (d, 2H, $J=7,5$ Гц), 7.63 (t, 2H, $J=6,5$ Гц), 7.48 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 7.36 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.77 (t, 1H, $J=4,2$ Гц), 3.19 (dd, 1H, $J=8,3, 14,9$ Гц), 2.65 (m, 5H), 2.04 (d, 1H, $J=2,9$ Гц), 1.55 (m, 4H).

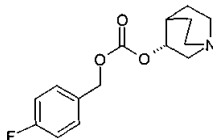
Пример 5. 3-Фторбензиловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с 3-фторбензолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.43 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.49 (m, 5H).

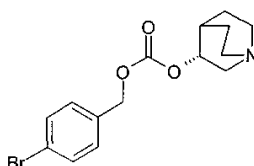
Пример 6. 4-Фторбензиловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с 4-фторбензолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.46 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 2.61 (m, 5H), 1.95 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 1.48 (m, 5H).

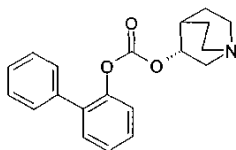
Пример 7. 4-Бромбензиловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового

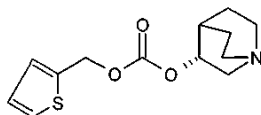
эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с 4-бромбензолом.

Пример 8. Бифенил-2-иловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с 2-гидроксифенилом.

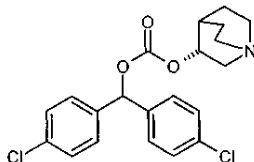
Пример 9. Тиофен-2-илметилловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с 2-гидроксиметилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.62 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.64 (m, 5H), 1.98 (d, 1H, $J=3,1$ Гц), 1.30 (m, 4H).

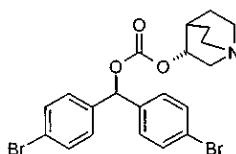
Пример 10. бис-(4-Хлорфенил)метилловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с бис-(4-хлорфенолом).

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.47 (m, 8H), 6.74 (s, 1H), 4.66 (t, 1H, $J=4,0$ Гц), 3.13 (m, 1H), 2.66 (m, 5H), 1.97 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 1.51 (m, 4H).

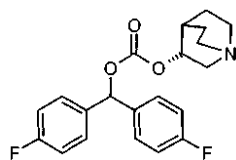
Пример 11. бис-(4-Бромфенил)метилловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с бис-(4-бромфенолом).

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.59 (m, 4H), 7.37 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.63 (t, 1H, $J=3,0$ Гц), 3.30 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.64 (m, 4H), 1.94 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 1.59 (m, 4H).

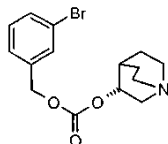
Пример 12. бис-(4-Фторфенил)метилловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с бис-(4-фторфенолом).

^1H ЯМР анализ (300 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ : 7.34 (m, 4H), 7.06 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.83 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 1.49 (m, 4H).

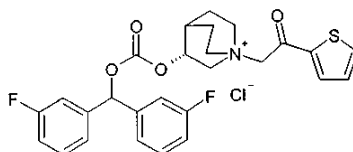
Пример 13. 3-Бромбензилловый эфир (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового

эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с 3-бромбензолом.

Пример 14. Получение (R)-3-[бис-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорида (соединение 1)



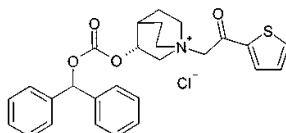
Целевой продукт получают посредством взаимодействия 1,4 г (3,7 ммоль) бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты (полученного, как описано в примере 2) с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном (602 мг, 3,7 ммоль) в EtOAc (5 мл). После перемешивания в течение 8 ч при комнатной температуре осажденное твердое вещество фильтруют, промывают Et₂O (2 мл) и сушат в вакууме при 50°C.

Получают 1,3 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.06-1.97 (4H, m), 2.42 (1H, br s), 3.86-3.71 (6H, m), 4.25 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.47-7.15 (9H, m), 8.11 (1H, d), 8.22 (1H, d).

Следующие соединения получают, используя способ, описанный в примере 14, и, в частности, посредством взаимодействия соединений, описанных в примерах 3-13, с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном, или 1-фенетилбромидом, или 1-бензилхлоридом, или метиломйодидом или 1-(3-феноксипропил)бромидом, как описано ниже.

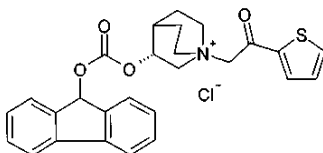
Пример 15. (R)-3-Бензгидрилоксикарбонилокси-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 2)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия бензгидрилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.03-1.95 (4H, m), 2.40 (1H, s), 3.88-3.65 (5H, m), 4.19 (1H, m), 5.13 (1H, br s), 5.24 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.45-7.30 (11H, m), 8.16 (1H, d), 8.22 (1H, d).

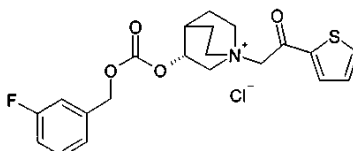
Пример 16. (R)-3-(9H-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 3)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 9H-флуорен-9-илового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.09-1.98 (4H, m), 2.50 (1H, s), 3.78-3.69 (4H, m), 3.95 (1H, d), 4.28 (1H, m), 5.27-5.22 (3H, br s), 6.52 (1H, s), 7.39-7.35 (3H, m), 7.50 (2H, d), 7.67 (2H, t), 7.87 (2H, d), 8.17 (1H, d), 8.23 (1H, d).

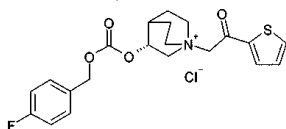
Пример 17. (R)-3-(3-Фторбензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 4)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 3-фторбензилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.07-1.93 (4H, m), 2.42 (1H, s), 3.93-3.66 (5H, m), 4.27-4.21 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.22 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.50-7.18 (5H, m), 8.21 (2H, m).

Пример 18. (R)-3-(4-Фторбензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 5)

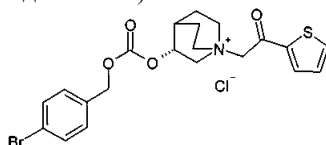


Целевой продукт получают посредством взаимодействия 4-фторбензилового эфира (R)-1-

азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2.09-1.89 (4H, m), 2.41 (1H, br s), 3.89-3.67 (5H, m), 4.25-4.18 (1H, m), 5.13 (1H, br s), 5.18 (2H, s), 5.25 (2H, s), 7.24 (2H, t), 7.35 (1H, t), 7.52-7.47 (2H, m), 8.17 (1H, d), 8.22 (1H, d).

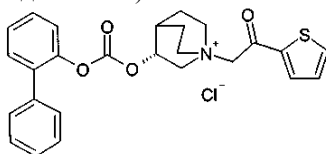
Пример 19. (R)-3-(4-Бромбензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониabiцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 6)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 4-бромбензилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2.06-1.93 (4H, m), 2.41 (1H, s), 3.91-3.35 (5H, m), 4.26-4.19 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.17 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.41-7.34 (3H, m), 7.61 (2H, d), 8.17 (1H, d), 8.22 (1H, d).

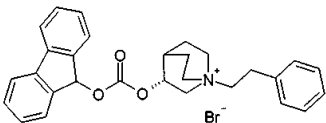
Пример 20. (R)-3-(Бифенил-2-илоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониabiцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 7)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия бифенил-2-илового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2.03-1.88 (4H, m), 2.23 (1H, s), 3.79-3.60 (5H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 5.16 (2H, s), 7.49-7.36 (10H, m), 8.14 (1H, d), 8.23 (1H, d).

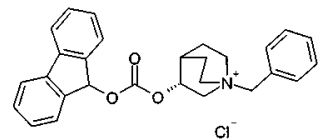
Пример 21. (R)-3-(9H-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-фенетил-1-азониabiцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 8)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 9H-флуорен-9-илового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 1-фенетилбромидом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2.04-1.92 (4H, m), 2.50 (2H, s), 3.09-3.00 (2H, m), 3.70-3.43 (7H, m), 4.06-3.99 (1H, m), 5.22 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.89-7.26 (13H, m).

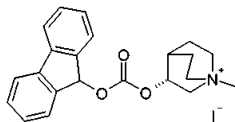
Пример 22. (R)-1-Бензил-3-(9H-флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-азониabiцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 9)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 9H-флуорен-9-илового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 1-бензилхлоридом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 1.99-1.81 (4H, m), 2.42 (1H, s), 3.51-3.41 (4H, m), 3.71 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.63 (2H, q), 5.16 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.68-7.36 (11H, m), 7.87 (2H, d).

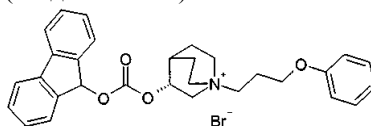
Пример 23. (R)-3-(9H-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-метил-1-азониabiцикло[2.2.2]октана йодид (соединение 10)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 9H-флуорен-9-илового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с метилиодидом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 1.99 (5H, m), 2.50 (1H, s), 3.00 (3H, s), 3.44 (3H, m), 3.47 (1H, d), 3.67 (1H, m), 5.25 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.88-7.36 (8H, m).

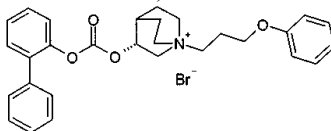
Пример 24. (R)-3-(9Н-Флуорен-9-илоксикарбонилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азониабикло[2.2.2]октана бромид (соединение 11)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 9Н-флуорен-9-илового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 1-(3-феноксипропил)бромидом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.19-1.90 (7H, m), 2.50 (1H, s), 3.68-3.32 (6H, m), 4.05-3.96 (3H, m), 5.18 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.88-6.94 (13H, m).

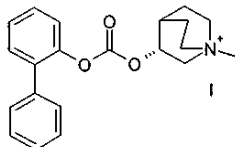
Пример 25. (R)-3-(Бифенил-2-илоксикарбонилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азониабикло[2.2.2]октана бромид (соединение 12)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия бифенил-2-илового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 1-(3-феноксипропил)бромидом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.20-1.83 (7H, m), 2.50 (2H, s), 3.55-3.28 (5H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 4.05 (2H, t), 4.98 (1H, br s), 6.99-6.95 (3H, m), 7.50-7.30 (11H, m).

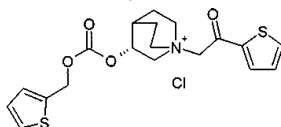
Пример 26. (R)-3-(Бифенил-2-илоксикарбонилокси)-1-метил-1-азониабикло[2.2.2]октана йодид (соединение 13)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия бифенил-2-илового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с метилиодидом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.18-1.80 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.47-3.32 (4H, m), 3.84-3.75 (1H, m), 4.98-4.96 (1H, m), 5.52-7.39 (9H, m).

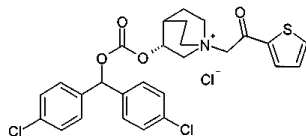
Пример 27. (R)-1-(2-Оксо-2-тиофен-2-илэтил)-3-(тиофен-2-илметоксикарбонилокси)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 14)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия тиофен-2-илметилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2.10-1.95 (4H, m), 2.44 (1H, br s), 3.87-3.66 (5H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 5.16 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.66-7.08 (4H, m), 8.15 (1H, dd), 8.24 (1H, dd).

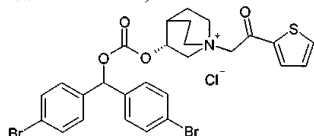
Пример 28. (R)-3-[бис-(4-Хлорфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 15)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(4-хлорфенил)метилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1.90-2.06 (4H, m), 2.41 (1H, s), 3.61-3.85 (5H, m), 4.14 (1H, s), 5.12 (3H, s), 7.35 (1H, t), 7.47 (9H, d), 8.11 (1H, d), 8.22 (1H, d).

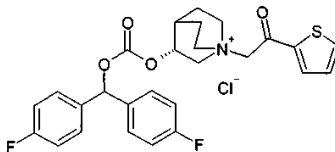
Пример 29. (R)-3-[бис-(4-Бромфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 16)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(4-бромфенил)метилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2.09-1.96 (4H, m), 2.40 (1H, s), 3.78-3.72 (5H, m), 3.86-3.82 (1H, m), 5.16-5.13 (3H, m), 6.75 (1H, s), 7.43-7.35 (5H, m), 7.63-7.59 (4H, m), 8.12 (1H, d), 8.22 (1H, d).

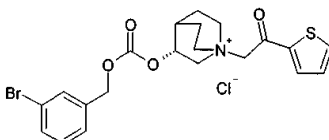
Пример 30. (R)-3-[бис-(4-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 17)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(4-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2.09-1.96 (4H, m), 2.40 (1H, br s), 3.89-3.65 (5H, m), 4.23-4.16 (1H, m), 5.14 (1H, d), 5.23 (2H, d), 6.79 (1H, s), 7.52-7.20 (9H, m), 8.16 (1H, d), 8.22 (1H, d).

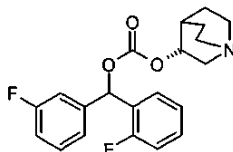
Пример 31. (R)-3-(3-Бромбензилоксикарбонилокси)-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 18)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия 3-бромбензилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2.14-1.96 (4H, m), 2.45 (1H, br s), 3.91-3.64 (5H, m), 4.26-4.19 (1H, m), 5.23-5.16 (5H, m), 7.59-7.37 (3H, m), 7.67-7.60 (2H, m), 8.17 (1H, d), 8.25 (1H, d).

Пример 32. Получение (3-фторфенил)-(2-фторфенил)метилового эфира (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты



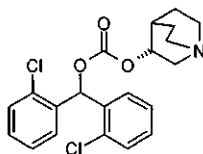
NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 36,3 мг, 0,9 ммоль) добавляют к раствору (2-фторфенил)-(3-фторфенил)метанола (200 мг, 0,9 ммоль) в безводном THF (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при данной температуре в течение 30 мин, затем добавляют (R)-хинуклидин-3-ил-1H-имидазол-1-карбоксилат (201 мг, 0,9 ммоль), полученный, как описано в примере 1, и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляют насыщенный раствор NH_4Cl и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищают посредством флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/MeOH=9/1. Целевой продукт собирают в виде бесцветного вязкого масла (244 мг; 72% выход; смесь диастереоизомеров).

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.34-7.57 (m, 3H), 7.11-7.33 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.50-4.81 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.53-2.81 (m, 5H), 1.91-2.08 (m, 1H), 1.54-1.76 (m, 2H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.26-1.41 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS) (ионизация электрораспыление, положительная): 374,14 (MH^+).

Следующие промежуточные соединения (примеры 33-42) были получены способом, аналогичным способу, используемому для получения соединения из примера 32, посредством взаимодействия соединения, полученного в примере 1, с подходящими спиртами, такими как бис-(2-хлорфенил)метанол, фенилортотоллилметанол, (3-фторфенил)-(3-метоксифенил)метанол, циклогексил-(3-фторфенил)метанол, (3-хлорфенил)-(3-фторфенил)метанол, (3,5-дифторфенил)-(3-фторфенил)метанол, (3-фторфенил)метатоллилметанол, (3-фторфенил)-(4-метилсульфанилфенил)метанол, (3-фторфенил)-(4-фторфенил)метанол, (3,4-дифторфенил)фенилметанол, (3-фторфенил)фенилметанол.

Пример 33. бис-(2-Хлорфенил)метилловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты



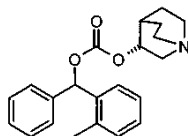
Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с бис-(2-хлорфенил)метанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.51-7.63 (m, 2H), 7.37-7.51 (m, 4H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.21

(s, 1H), 4.53-4.77 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.54-2.81 (m, 5H), 1.88-2.04 (m, 1H), 1.54-1.78 (m, 2H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.27-1.41 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 406,05 (MH⁺).

Пример 34. Фенилортотоллил метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты

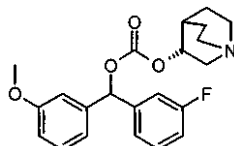


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с фенилортотоллилметанолом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.09-7.51 (m, 9H), 6.80 (s, 1H), 4.47-4.79 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.54-2.77 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.52-1.76 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 1H), 1.16-1.38 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 352,13 (MH⁺).

Пример 35. (3-Фторфенил)-(3-метоксифенил)метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты

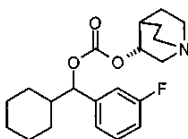


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3-фторфенил)-(3-метоксифенил)метанолом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.37-7.51 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.08-7.20 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.53-4.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H), 2.5-2.79 (m, 5H), 1.86-2.01 (m, 1H), 1.53-1.76 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.21-1.40 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 386,05 (MH⁺).

Пример 36. Циклогексил-(3-фторфенил)метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты

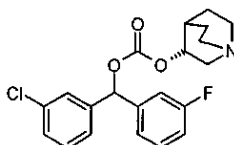


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с циклогексил-(3-фторфенил)метанолом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.33-7.49 (m, 1H), 7.02-7.21 (m, 3H), 5.31 (d, 1H), 4.34-4.69 (m, 1H), 2.99-3.21 (m, 1H), 2.43-2.79 (m, 4H), 1.85-1.98 (m, 1H), 0.83-1.83 (m, 16H).

LC-MS (ESI POS): 362,16 (MH⁺).

Пример 37. (3-Хлорфенил)-(3-фторфенил)метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты

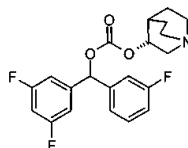


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3-хлорфенил)-(3-фторфенил)метанолом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.50-7.56 (m, 1H), 7.35-7.49 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 1H), 2.54-2.78 (m, 4H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 3H), 1.21-1.38 (m, 2H).

LC-MS (ESI POS): 390,04 (MH⁺).

Пример 38. (3,5-Дифторфенил)-(3-фторфенил)метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты

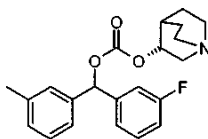


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3,5-дифторфенил)-(3-фторфенил)метанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.40-7.60 (m, 2H), 7.10-7.26 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 3.01-3.19 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 5H), 1.85-2.06 (m, 1H), 1.40-1.69 (m, 3H), 1.23-1.38 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 392,05 (MH^+).

Пример 39. (3-Фторфенил)метатолил метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты

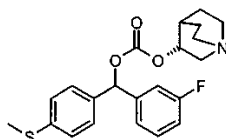


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3-фторфенил)метатолилметанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.36-7.49 (m, 1H), 7.06-7.32 (m, 7H), 6.64 (s, 1H), 4.32-4.80 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.54-2.77 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.87-2.04 (m, 1H), 1.11-1.76 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 370,1 (MH^+).

Пример 40. (3-Фторфенил)-(4-метилсульфанилфенил)метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты

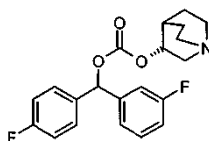


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3-фторфенил)-(4-метилсульфанилфенил)метанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.31-7.49 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.07-7.20 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.64 (ddd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.54-2.76 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 1.86-2.02 (m, 1H), 1.38-1.77 (m, 3H), 1.16-1.38 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 401,93 (MH^+).

Пример 41. (4-Фторфенил)-(3-фторфенил)метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты

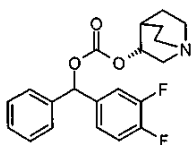


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3-фторфенил)-(4-фторфенил)метанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.36-7.56 (m, 3H), 7.03-7.32 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 4.64 (ddd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.53-1.74 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.18-1.40 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 374,14 (MH^+).

Пример 42. (3,4-Дифторфенил)фенил метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил) эфира карбоновой кислоты

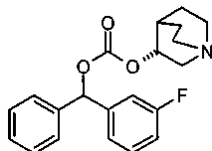


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3,4-дифторфенил)фенилметанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.47-7.62 (m, 1H), 7.20-7.47 (m, 7H), 6.69 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.54-2.79 (m, 5H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.53-1.74 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 1H), 1.17-1.39 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 373,96 (MH^+).

Пример 43. (3-Фторфенил)фенил метиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового) эфира карбоновой кислоты



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового

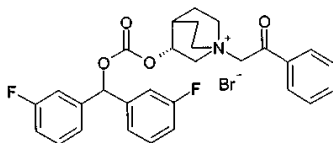
эфира имидазол-1-карбоновой кислоты с (3-фторфенил)фенилметанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.21-7.55 (m, 7H), 7.00-7.20 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.52-4.73 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.54-2.78 (m, 5H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 1H).

LC-MS (ESI POS): 356,16 (MH^+).

Следующие соединения получают, используя способ, описанный в примере 14, и, в частности, посредством взаимодействия соединения, описанного в примере 2, с 2-бром-1-фенилэтанолом, 2-бромацетамидом, 2-бром-1-паратоллилэтанолом, 2-бром-1-(4-фторфенил)этанолом, 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанолом, 2-бром-1-тиофен-3-илэтанолом, 2-бром-N-фенилацетамидом, 2-бром-1-(5-хлортиофен-2-ил)этанолом, 2-бром-1-(3,5-дибромтиофен-2-ил)этанолом, 2-бром-1-тиазол-2-илэтанолом, 2-бром-1-ортолилэтанолом, 2-бром-1-метатоллилэтанолом, 5-бром-2-метилпент-2-еном, 1-бензо[b]тиофен-2-ил-2-бромэтанолом, бромметилбензолом, (2-бромэтокси)бензолом, метилйодидом, как описано ниже.

Пример 44. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 19)

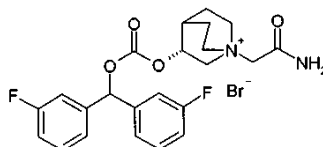


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-фенилэтанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.89-8.06 (m, 2H), 7.70-7.86 (m, 1H), 7.56-7.70 (m, 2H), 7.39-7.55 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 4H), 7.07-7.26 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.13-5.18 (m, 1H), 4.03-4.27 (m, 1H), 3.56-3.86 (m, 5H), 2.35-2.47 (m, 1H), 1.91-2.16 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 492,10 (MH^+).

Пример 45. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-карбамоилметил-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 20)

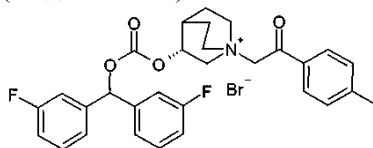


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бромацетамидом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.92 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.38-7.53 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.06-7.25 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.02-4.20 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.49-3.74 (m, 4H), 2.32-2.43 (m, 1H), 1.83-2.09 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 431,10 (MH^+).

Пример 46. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-р-толилэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 21)

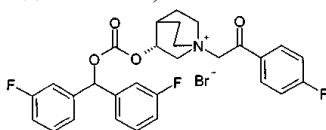


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-паратоллилэтанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.73-8.03 (m, 2H), 7.26-7.50 (m, 8H), 7.03-7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.15-5.21 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.07-4.26 (m, 1H), 3.76-3.93 (m, 1H), 3.48-3.76 (m, 4H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.91-2.15 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 505,95 (MH^+).

Пример 47. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-[2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 22)



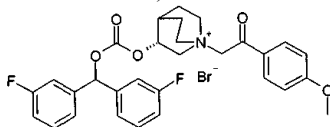
Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-(4-фторфенил)этанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.98-8.18 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.05-

7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.13-5.24 (m, 1H), 4.08-4.27 (m, 1H), 3.55-3.86 (m, 5H), 2.34-2.47 (m, 1H), 1.90-2.17 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 509,94 (MH⁺).

Пример 48. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 23)

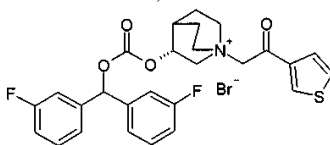


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанолом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.92-8.03 (m, 2H), 7.25-7.52 (m, 6H), 6.95-7.25 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 5.13-5.24 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.05-4.27 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.87 (m, 5H), 2.33-2.46 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 521,98 (MH⁺).

Пример 49. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-3-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 24)

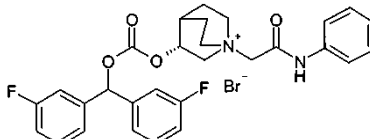


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-тиофен-3-илэтанолом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.62 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 4H), 7.09-7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.10-5.27 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.14 (dd, 1H), 3.45-3.94 (m, 5H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.70-2.19 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 497,89 (MH⁺).

Пример 50. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-фенилкарбамоилметил-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 25)

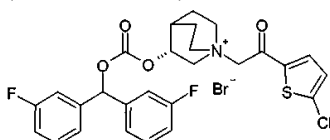


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-N-фенилацетамидом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 10.52 (s, 1H), 7.52-7.63 (m, 2H), 7.26-7.51 (m, 8H), 7.01-7.23 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.91-5.31 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.02-4.20 (m, 1H), 3.81-3.95 (m, 1H), 3.51-3.81 (m, 4H), 2.43 (dd, 1H), 1.71-2.17 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 506,94 (MH⁺).

Пример 51. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-оксоэтил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 26)

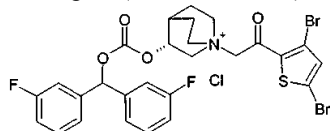


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-(5-хлортиофен-2-ил)этанолом.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.00 (d, 1H), 7.38-7.60 (m, 3H), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.02-7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.06-5.36 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.97-4.24 (m, 1H), 3.51-3.84 (m, 5H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.89-2.15 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 531,82 (MH⁺).

Пример 52. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-[2-(3,5-дибромтиофен-2-ил)-2-оксоэтил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 27)



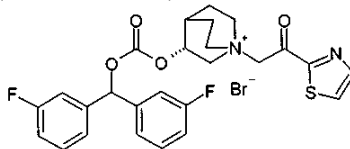
Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-(3,5-дибромтиофен-2-ил)этанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.68 (s, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 4H), 7.11-7.23 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.11-5.23 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.07-4.32 (m, 1H), 3.49-4.00 (m, 5H), 2.35-2.46 (m, 1H), 1.74-2.19 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 653,62 (MH^+).

Пример 53. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиазол-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 28)

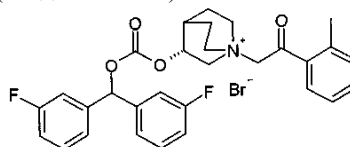


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-тиазол-2-илэтанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.39 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 4H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.98-5.19 (m, 1H), 4.07-4.33 (m, 1H), 3.52-4.01 (m, 5H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.80-2.17 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 499,04 (MH^+).

Пример 54. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-ортотоллилэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 29)

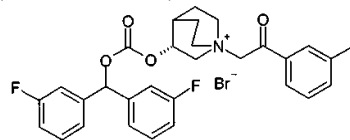


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-ортотоллилэтанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.66-7.92 (m, 1H), 7.52-7.65 (m, 1H), 7.26-7.51 (m, 8H), 7.09-7.24 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.11-5.24 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.06-4.26 (m, 1H), 3.53-3.92 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.83-2.19 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 505,95 (MH^+).

Пример 55. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-метатоллилэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 30)

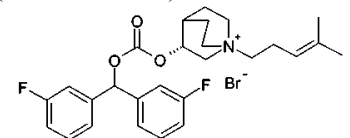


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 2-бром-1-метатоллилэтанолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.70-7.84 (m, 2H), 7.39-7.64 (m, 4H), 7.26-7.39 (m, 4H), 7.10-7.24 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.15-5.26 (m, 1H), 4.00-4.29 (m, 1H), 3.48-3.90 (m, 5H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.86-2.15 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 506,11 (MH^+).

Пример 56. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(4-метил-пент-3-енил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана бромид (соединение 31)

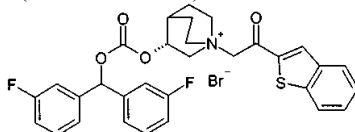


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 5-бром-2-метилпент-2-еном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.39-7.52 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.08-7.23 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 4.89-5.02 (m, 1H), 3.74-3.99 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.31-3.47 (m, 4H), 3.15 (t, 2H), 2.29-2.43 (m, 3H), 1.77-2.13 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

LC-MS (ESI POS): 456,00 (MH^+).

Пример 57. (R)-1-(2-Бензо[b]тиофен-2-ил-2-оксоэтил)-3-[бис-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-азониабикло[2.2.2]октана бромид (соединение 32)

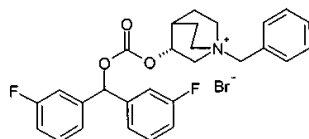


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с 1-бензо[b]тиофен-2-ил-2-бромэтаном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.50 (s, 1H), 8.01-8.26 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.08-7.24 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.10-5.17 (m, 1H), 4.09-4.26 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.57-3.81 (m, 4H), 2.32-2.47 (m, 1H), 1.84-2.19 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 547,92 (MH^+).

Пример 58. (R)-1-Бензил-3-[бис-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-азониабикло[2.2.2]октана бромид (соединение 33)

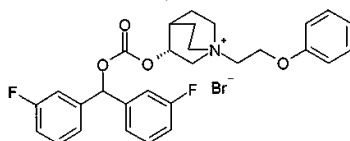


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с бромметилбензолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.39-7.60 (m, 7H), 7.24-7.37 (m, 4H), 7.11-7.24 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.86-5.18 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.68-3.84 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 1H), 1.63-2.16 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 463,98 (MH^+).

Пример 59. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-феноксиэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана бромид (соединение 34)

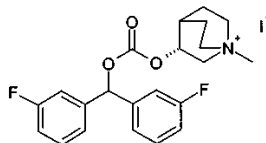


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с (2-бромэтоксифенил)бензолом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.39-7.51 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 6H), 7.11-7.23 (m, 2H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.92-5.20 (m, 1H), 4.44 (br s, 2H), 3.92-4.10 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.41-3.67 (m, 5H), 2.33-2.42 (m, 1H), 1.74-2.15 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 493,97 (MH^+).

Пример 60. (R)-3-[бис-(3-Фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-метил-1-азониабикло[2.2.2]октана йодид (соединение 35)

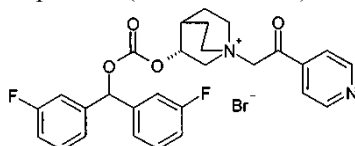


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-1-азабикло[2.2.2]окт-3-илового эфира с метилиодидом.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.40-7.52 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.87-5.16 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.57 (dt, 1H), 3.32-3.50 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 1H), 1.63-2.21 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 387,97 (MH^+).

Пример 61. Получение (R)-3-[бис-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-пиридин-4-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана бромид (соединение 36)



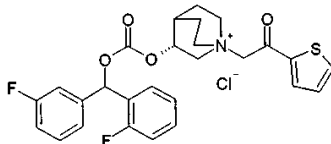
N,N-Диизопропилэтиламин (0,037 мл, 0,22 ммоль) добавляют к раствору 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанон-гидробромида (60,2 мг, 0,22 ммоль), растворенного в EtOAc (0,5 мл). Через 10 мин добавляют раствор (R)-бис-(3-фторфенил)метилхиноклидин-3-илкарбоната (80 мг, 0,22 ммоль), полученный, как описано в примере 2, в EtOAc (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре

в течение 2 ч. Добавляют Et₂O (1 мл) и осадок собирают фильтрованием с аспирацией. Твердое вещество растворяют в воде и экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде розового твердого вещества (76 мг; 62% выход).

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.47-9.13 (m, 2H), 7.67-7.95 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.06-7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.07-5.18 (m, 1H), 4.00-4.30 (m, 1H), 3.47-3.89 (m, 5H), 2.39-2.46 (m, 1H), 1.88-2.22 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 492,97 (MH⁺).

Пример 62. (R)-3-[(2-Фторфенил)-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 37)

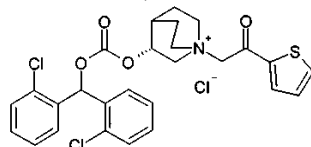


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3-фторфенил)-(2-фторфенил)метилового эфира (R)-(1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.21 (d, 1H), 7.97-8.15 (m, 1H), 7.10-7.59 (m, 9H), 6.93 (s, 1H), 5.12-5.27 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.05-4.28 (m, 1H), 3.52-3.95 (m, 5H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.71-2.18 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 498,02 (MH⁺).

Пример 63. (R)-3-[бис-(2-Хлорфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 38)

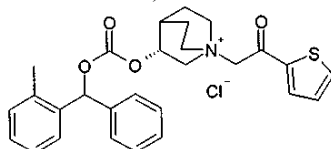


Целевой продукт получают посредством взаимодействия бис-(2-хлорфенил)метилового эфира (R)-(1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.21 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.52-7.69 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.12-5.29 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.15 (dd, 1H), 3.45-3.95 (m, 5H), 2.45 (br s, 1H), 1.86-2.17 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 529,96 (MH⁺).

Пример 64. (R)-1-(2-Оксо-2-тиофен-2-илэтил)-3-(фенилортотоллил-метоксикарбонилокси)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 39)

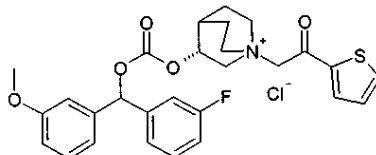


Целевой продукт получают посредством взаимодействия фенилортотоллил метилового эфира (R)-(1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.21 (d, 1H), 7.99-8.14 (m, 1H), 7.12-7.53 (m, 10H), 6.85 (s, 1H), 5.09-5.21 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.94-4.23 (m, 1H), 3.44-3.90 (m, 5H), 2.34-2.47 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77-2.16 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 476,08 (MH⁺).

Пример 65. (R)-3-[(3-Фторфенил)-(3-метоксифенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 40)

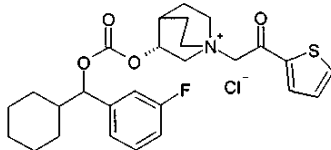


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3-фторфенил)-(3-метоксифенил)метилового эфира (R)-(1-азабисцикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.21 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.38-7.51 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 4H), 7.09-7.22 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 6.84-6.95 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.06-4.22 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.76-3.75 (s, 3H), 3.52-3.73 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 1H), 1.84-2.18 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 510,08 (MH⁺).

Пример 66. (R)-3-[Циклогексил-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 41)

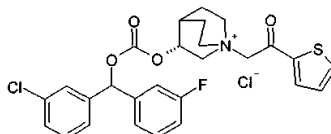


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (циклогексил-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-(1-азабикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.12-8.31 (m, 1H), 7.88-8.15 (m, 1H), 7.29-7.53 (m, 2H), 6.96-7.24 (m, 3H), 5.30-5.47 (m, 1H), 5.02-5.20 (m, 3H), 3.99-4.25 (m, 1H), 3.47-3.89 (m, 5H), 1.45-2.21 (m, 9H), 0.79-1.45 (m, 7H).

LC-MS (ESI POS): 486,11 (MH⁺).

Пример 67. (R)-3-[(3-Хлорфенил)-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 42)

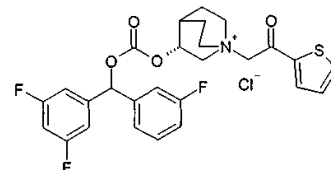


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3-хлорфенил)-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-(1-азабикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.21 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.52-7.61 (m, 1H), 7.26-7.51 (m, 7H), 7.11-7.23 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.11-5.20 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.04-4.23 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.51-3.78 (m, 4H), 2.37-2.46 (m, 1H), 1.69-2.21 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 514,05 (MH⁺).

Пример 68. (R)-3-[(3,5-Дифторфенил)-(3-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 43)

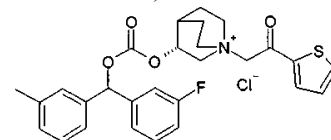


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3,5-дифторфенил)-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-(1-азабикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.21 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.39-7.60 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.12-7.29 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.11-5.26 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.04-4.27 (m, 1H), 3.48-3.96 (m, 5H), 2.33-2.45 (m, 1H), 1.83-2.22 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 515,8 (MH⁺).

Пример 69. (R)-3-[(3-Фторфенил)метатолил-метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 44)

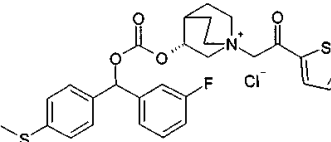


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3-фторфенил)метатолил метилового эфира (R)-(1-азабикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

¹H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.21 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.39-7.52 (m, 1H), 7.04-7.38 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.02-4.23 (m, 1H), 3.50-3.92 (m, 5H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.76-2.18 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 494,05 (MH⁺).

Пример 70. (R)-3-[(3-Фторфенил)-(4-метилсульфанилфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 45)

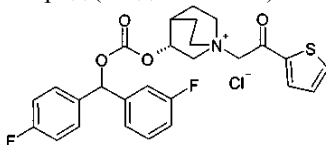


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3-фторфенил)-(4-метилсульфанилфенил)метилового эфира (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.21 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.32-7.59 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.09-7.22 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.11-5.19 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 1H), 3.51-3.89 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 1.79-2.14 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 525,91 (MH^+).

Пример 71. (R)-3-[(3-Фторфенил)-(4-фторфенил)метоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 46)

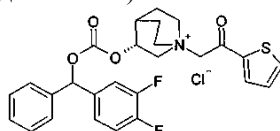


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (4-фторфенил)-(3-фторфенил)метилового эфира (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.21 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H), 7.08-7.33 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 5.10-5.19 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.97-4.23 (m, 1H), 3.50-3.89 (m, 5H), 2.33-2.46 (m, 1H), 1.88-2.17 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 497,91 (MH^+).

Пример 72. (R)-3-[(3,4-Дифторфенил)фенилметоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 47)

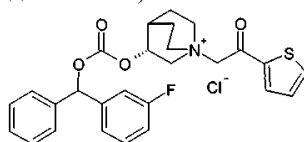


Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3,4-дифторфенил)фенил метилового эфира (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.21 (ddd, 1H), 8.01-8.13 (m, 1H), 7.49-7.64 (m, 1H), 7.21-7.49 (m, 8H), 6.76 (s, 1H), 5.11-5.21 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.02-4.28 (m, 1H), 3.46-3.92 (m, 5H), 2.33-2.46 (m, 1H), 1.69-2.17 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 497,90 (MH^+).

Пример 73. (R)-3-[(3-Фторфенил)фенилметоксикарбонилокси]-1-(2-оксо-2-тиофен-2-илэтил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октана хлорид (соединение 48)



Целевой продукт получают посредством взаимодействия (3-фторфенил)фенил метилового эфира (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ового эфира карбоновой кислоты с 2-(2-хлор)ацетилтиофеном.

^1H ЯМР анализ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.21 (dd, 1H), 8.08 (ddd, 1H), 7.22-7.54 (m, 9H), 7.00-7.23 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.11-5.22 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.01-4.22 (m, 1H), 3.47-3.92 (m, 5H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.70-2.17 (m, 4H).

LC-MS (ESI POS): 479,94 (MH^+).

Условные обозначения

* - ЯМР,

s - синглет,

d - дуплет,

t - триплет,

q - квартет,

dd - дублет дублетов,

m - мультиплет,

br - уширенный.

Биологическая характеристика.

Взаимодействие с мускариновыми рецепторами M3 можно оценить по результатам исследований *in vitro*, в которых оценивают анализы связывания M3/M2, эффективность испытываемого соединения и сдвиг ингибирующей активности, получаемый после вымывания антагонистов в изолированной трахее морской свинки, и по продолжительности действия *in vivo* против индуцированного ацетилхолином бронхоспазма у морской свинки.

Пример 74. Анализы связывания M3/M2.

Клоногенные клетки CHO-K1, экспрессирующие человеческие M2 или M3-рецепторы (Swissprot P08172, P20309 соответственно), получали в не содержащем $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ фосфатно-солевом буферном растворе и собирали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 3 мин. Осадок ресуспендировали в ледяном буфере А (15 мМ Трис-НСl pH 7,4, 2 мМ MgCl_2 , 0,3 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), 1 мМ EGTA (этилен-бис-(оксиэтиленнитрило)тетрауксусная кислота)) и гомогенизировали при помощи PBI politron (настройка 5 в течение 15 с). Неочищенную мембранную фракцию собирали на двух последовательных стадиях центрифугирования при 40000g в течение 20 мин при 4°C, разделенных стадией промывания в буфере А. Полученный осадок в заключение ресуспендировали в буфере В (75 мМ Трис-НСl pH 7,4, 12,5 мМ MgCl_2 , 0,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, 250 мМ сахарозы) и аликвоты хранили при -80°C.

В день эксперимента замороженные мембраны ресуспендировали в буфере С (50 мМ Трис-НСl pH 7,4, 2,5 мМ MgCl_2 , 1 мМ EDTA). Неселективный мускариновый радиолиганд [^3H]-N-метилскополамин (Mol. Pharmacol. 48: 899-907) использовали для меченых участков связывания M2 и M3. Эксперименты по связыванию выполняли в двух повторностях (кривые по десяти точкам концентраций) в 96-луночных планшетах с концентрацией радиолиганда 0,1-0,3 нМ. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ холодного N-метилскополамина. Образцы (конечный объем 0,75 мл) инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин для анализа связывания M2 и 90 мин для анализа связывания M3. Взаимодействие завершали при помощи быстрой фильтрации через планшеты GF/B Unifilter и двух промываний (0,75 мл) холодным буфером С, используя Packard Filtermate Harvester. Радиоактивность на фильтрах измеряли сцинтилляционным счетчиком для микропланшетов TriCarb 2500 (PerkinElmer).

Пример 75. Взаимодействие с рецепторами M3 in vitro.

Величину антагонистической активности в изолированной трахее морской свинки исследовали согласно способу, ранее описанному в Haddad E.B. et al. в Br. J. Pharmacol. 127, 413-420, 1999, с некоторыми модификациями.

Суммарную кривую концентрация-ответ для тестирования антагонистов строили на препаратах, заранее сжатых карбахолом до достижения полного ингибирования тонуса гладких мышц. Концентрацию антагониста, обеспечивающую 50%-ную инверсию индуцированной карбахолом тонического сжатия (IC_{50}), брали в качестве критерия его эффективности в данном биоанализе.

В экспериментах, направленных на оценку компенсации ингибирующих эффектов, продуцируемых тестируемыми соединениями, минимальную концентрацию испытываемых соединений, которая, как было известно, продуцировала максимальный ингибирующий эффект, вводили в заранее сжатые карбахолом препараты. Как только тоническое сжатие было полностью реверсировано, обновляли раствор в ванне для органов и препараты тщательно промывали свежим раствором Кребса. Снова вводили карбахол (0,3 мкМ) (с 30 мин интервалом между промывкой и следующим введением) в течение следующих 4 ч.

После введения карбахола ингибирующие эффекты соединений по изобретению, введенных в концентрации 10 нМ, выражали в виде процента восстановления сжимающего ответа на карбахол. Процент восстановления через 4 ч после промывки был ниже 50%.

Значения ингибирующей M3 активности, проверенной на соединениях 1-7, 9, 11-15, 17 и 18-48, составляют от 0,05 и до 414 нМ.

Пример 76. Исследования in vivo.

Испытания in vivo на индуцированном ацетилхолином бронхоспазме у морской свинки выполняли согласно Konzett H. and Rossler F. Arch Exp. Path. Pharmacol. 195, 71-74, 1940. Водные растворы тестируемых соединений закапывали интратрахеально анестезированным, механически вентилируемым морским свинкам. Бронхиальный ответ на внутривенную ацетилхолиновую провокацию определяли до и после введения лекарственного средства и изменения сопротивления легких в некоторые моменты времени выражали в виде процента ингибирования бронхоспазма.

Бронходилататорная активность тестируемых соединений сохранялась неизменной вплоть до 24 ч после введения.

Пример 77. Стабильность соединения 1 в плазме.

Чтобы продемонстрировать, что соединения разлагаются, исследовали стабильность в плазме крысы и человека типичного соединения по изобретению, которое представляет собой соединение 1, в 1 и 5 ч. В кратком изложении, 10 мкл стандартного раствора 250 мкМ соединения 1 в ацетонитриле добавляли к 1 мл плазмы крысы и человека и образцы инкубировали при 37°C. Плазму (50 мкл) отбирали через 0, 1 и 5 ч инкубирования и добавляли к 140 мкл ацетонитрила с добавлением верапамила в качестве внутреннего стандарта (250 нг/мл). Образцы анализировали посредством анализа HPLC-MS/MS.

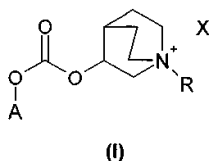
Стабильность в плазме рассчитывают как процент, сохраняющийся через 1 и 5 ч, путем деления площади пика в 1 или 5 ч на площадь пика в момент времени 0.

Через 1 и 5 ч инкубирования обнаруживали менее 2% соединения 1, что показывало на то, что соединение 1 является очень нестабильным в обоих видах плазмы.

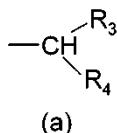
Другие соединения по изобретению ведут себя аналогичным образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



где А может представлять собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (а)



где R₃ и R₄ являются одинаковыми или разными и могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C₃-C₈)циклоалкила, арила или гетероарила, где указанные арил или гетероарил могут быть, возможно, замещены атомом галогена или одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп OH, SH, (C₁-C₁₀)алкилсульфанил, (C₁-C₁₀)алкил и (C₁-C₁₀)алкоксил, или, когда R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, тогда они могут быть соединены посредством простой связи с образованием трициклической кольцевой системы;

R представляет собой остаток, выбранный из

(C₁-C₁₀)алкила, (C₂-C₁₀)алкенила и (C₂-C₁₀)алкинила, возможно замещенных группой, выбранной из CONR₁R₂;

Z-R₁, где Z выбран из CO, O, SO₂, S и SO или представляет собой связь;

R₁ представляет собой остаток, выбранный из

H;

арила, возможно замещенного метилом или метокси;

гетероарила, возможно замещенного галогеном;

R₂ представляет собой H;

X⁻ представляет собой физиологически приемлемый анион,

где

"арил" относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 6 атомов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и один или более атомов водорода в указанных кольцах могут быть замещены фенилом или одним или более галогенами;

"арилалкил" относится к группе "(C₁-C₄)алкил", замещенной одним или более фенилами, и один или более атомов водорода в указанных фенилах могут быть замещены одним или более атомами галогена;

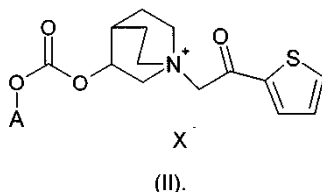
"гетероарил" относится к моно- или бициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 6 атомов в кольце, где каждое кольцо является ароматическим и где по меньшей мере один атом в кольце является гетероатомом (N, S или O);

"гетероарилалкил" относится к группе "(C₁-C₄)алкил", замещенной одним или более тиенилами.

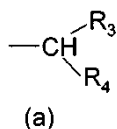
2. Соединение по п.1, где R представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -Z-R₁.

3. Соединение по п.1, где R представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -Z-R₁, где Z представляет собой O, CO или связь и R₁ представляет собой арил или гетероарил, предпочтительно замещенный галогеном.

4. Соединение по п.1, где R представляет собой CH₂, Z представляет собой CO и R₁ представляет собой тиенил, согласно формуле (II)



5. Соединение по п.4, где А представляет собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (а)

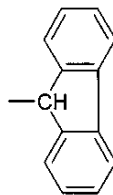


где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, предпочтительно замещен-

ный одним или более атомами галогена.

6. Соединение по п.4, где А представляет собой группу формулы (а), где R₃ и R₄ оба представляют собой фенил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

7. Соединение по п.4, где А представляет собой группу формулы (а), где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой фенил и соединены посредством простой связи с образованием трициклической кольцевой системы формулы (b)



(b)

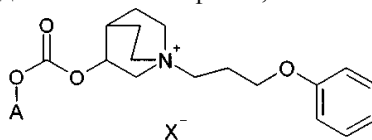
8. Соединение по п.4, где А представляет собой 9Н-флуорен-9-ил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

9. Соединение по п.4, где А представляет собой бензил, возможно замещенный одним или более атомами галогена.

10. Соединение по п.4, где А представляет собой бифенилметил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

11. Соединение по п.4, где А представляет собой тиофенилметил.

12. Соединение по п.1, где R представляет собой пропильную группу, замещенную группой -Z-R₁, где Z представляет собой О и R₁ представляет собой фенил, согласно формуле (III)

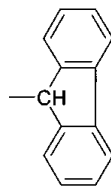


(III).

13. Соединение по п.12, где А представляет собой арил, или гетероарил, или арилалкил, или гетероарилалкил либо группу формулы (а), где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой арил или гетероарил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

14. Соединение по п.12, где А представляет собой группу формулы (а), где R₃ и R₄ оба представляют собой фенил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

15. Соединение по п.12, где А представляет собой группу формулы (а), где R₃ и R₄, оба независимо, представляют собой фенил и они связаны посредством простой связи с образованием трициклической кольцевой системы формулы (b)



(b)

16. Соединение по п.12, где А представляет собой 9Н-флуорен-9-ил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

17. Соединение по п.12, где А представляет собой бензил, возможно замещенный одним или более атомами галогена.

18. Соединение по п.12, где А представляет собой бифенилметил, предпочтительно замещенный одним или более атомами галогена.

19. Соединение по п.12, где А представляет собой тиофенилметил.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп.1-19 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

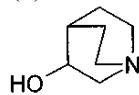
21. Применение соединения по любому из пп.1-19 для предупреждения и/или лечения любого бронхообструктивного или воспалительного заболевания.

22. Применение по п.21, где указанное заболевание представляет собой астму, или хронический бронхит, или хроническое обструктивное заболевание легких (COPD).

23. Устройство, выбранное из группы, состоящей из одно- или многодозового сухого порошкового ингалятора, дозирующего ингалятора и мягкого аэрозольного небулайзера, отличающееся тем, что оно содержит фармацевтическую композицию по п.20.

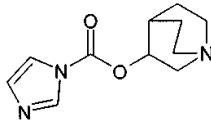
24. Способ получения соединений формулы (I) по п.1, включающий стадии:

1) взаимодействия аминспирта формулы (2)



(2)

с 1,1'-карбонилдиимидазолом с получением имидазольного производного формулы (3)



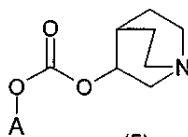
(3)

2) последующего взаимодействия со спиртом формулы (4)



(4)

с получением соединения формулы (5)



(5)

3) последующего алкилирования с помощью алкилирующего агента RX с получением четвертичной аммониевой соли формулы (I), где A, R и X являются такими, как определено в п.1.

